



" 2017 - Año de las Energías Renovables "

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 3486

BUENOS AIRES, 12 ABR 2017

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012055-16-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto RISPERDAL CONSTA / RISPERIDONA, forma farmacéutica y concentración: POLVO DE LIBERACIÓN PROLONGADA, RISPERIDONA 25mg - RISPERIDONA 37,5 mg - RISPERIDONA 50 mg, autorizado por el Certificado Nº 42.759.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 316 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.



" 2017 - Año de las Energías Renovables "

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **3486**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos de fojas 53 a 95, fojas 96 a 138 y fojas 139 a 184, desglosándose de fojas 53 a 95, para la Especialidad Medicinal denominada RISPERDAL CONSTA / RISPERIDONA, forma farmacéutica y concentración: POLVO DE LIBERACIÓN PROLONGADA, RISPERIDONA 25mg - RISPERIDONA 37,5 mg - RISPERIDONA 50 mg, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42.759 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

Handwritten initials: "H" and "C"

Handwritten mark: "1" with "CG" above it



" 2017 - Año de las Energías Renovables "

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3486**

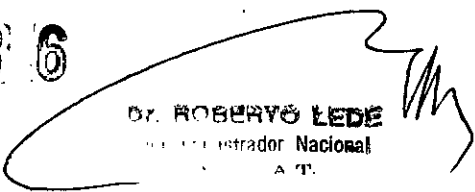
ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-012055-16-9

DISPOSICIÓN Nº

mel

3486


DR. ROBERTO LEDE
Registrador Nacional
A.T.

374



Proyecto de Prospecto

RISPERDAL® CONSTA®

RISPERIDONA

12 ABR 2017

Polvo de liberación prolongada para suspensión inyectable

Industria Suiza

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

• **Risperdal® Consta® 25 mg**

Cada vial con microesferas contiene:

Risperidona	25,00 mg
Polímero 7525 DL JN1 [poli-(d,1-lactido-co-glicolido)]	40,60 mg

Cada jeringa con diluyente contiene:

Carmelosa sódica 40 mPa.s	45,00 mg
Polisorbato 20	2,00 mg
Fosfato disódico dihidrato	2,54 mg
Ácido cítrico anhidro	2,00 mg
Cloruro de sodio	12,00 mg
Hidróxido de sodio	1,08 mg
Agua para inyectables c.s.p.	2,00 ml

• **Risperdal® Consta® 37,5 mg**

Cada vial con microesferas contiene:

Risperidona	37,50 mg
Polímero 7525 DL JN1 [poli-(d,1-lactido-co-glicolido)]	60,90 mg

Cada jeringa con diluyente contiene:

Carmelosa sódica 40 mPa.s	45,00 mg
Polisorbato 20	2,00 mg
Fosfato disódico dihidrato	2,54 mg
Ácido cítrico anhidro	2,00 mg
Cloruro de sodio	12,00 mg
Hidróxido de sodio	1,08 mg
Agua para inyectables c.s.p.	2,00 ml

• **Risperdal® Consta® 50 mg**

Cada vial con microesferas contiene:

Risperidona	50 mg
Polímero 7525 DL JN1 [poli-(d,1-lactido-co-glicolido)]	81,2 mg

Cada jeringa con diluyente contiene:

Carmelosa sódica 40 mPa.s	45,00 mg
Polisorbato 20	2,00 mg

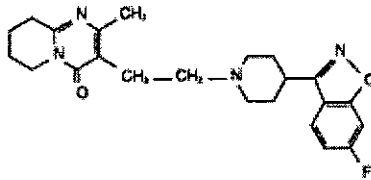
FARM. HUEL PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Ce

Fosfato disódico dihidrato	2,54 mg
Ácido cítrico anhidro	2,00 mg
Cloruro de sodio	12,00 mg
Hidróxido de sodio	1,08 mg
Agua para inyectables c.s.p.	2,00 ml

DESCRIPCIÓN

Risperidona es un agente psicotrópico que pertenece a la clase química de los derivados de benzisoxazol. La designación química es 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-uno. Su fórmula molecular es $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ y su peso molecular es 410,49. La fórmula estructural es:



Risperidona es prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en cloruro de metileno y soluble en metanol y 0,1 N HCl.

La Inyección de Acción Prolongada de RISPERDAL® CONSTA® (risperidona) es una combinación de microesferas de liberación prolongada para la inyección y disolvente para el uso parenteral.

La fórmula de las microesferas de liberación prolongada es un polvo libre blanco a casi blanco que está disponible en concentraciones posológicas de 25 mg, 37,5 mg o 50 mg de risperidona por vial. Risperidona está microencapsulada en 7525 polilactido co-glicólido (PLG) en una concentración de 381 mg de risperidona por gramo de microesferas.

El disolvente para uso parenteral es una solución transparente y libre de partículas. La composición del disolvente incluye polisorbato 20, celulosa carboximetil sódica, fosfato disódico de hidrógeno anhidro, ácido cítrico anhidro, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, y agua para la inyección. Las microesferas están suspendidas en el disolvente antes de ser inyectadas.

RISPERDAL® CONSTA® se presenta en un paquete de administración, que incluye un vial con microesferas, una jeringa precargada con un disolvente, un Dispositivo de Acceso al Vial sin Aguja y dos agujas de seguridad (una aguja de 1 pulgada 21 G UTW con un dispositivo de protección para la aguja, para administración en deltoides y una aguja de 2 pulgadas 20 G TW con un dispositivo de protección para la administración en glúteo).

ACCION TERAPEUTICA

Antipsicótico. Código ATC: N05AX08

INDICACIONES

Esquizofrenia (según DSM IV)

RISPERDAL® CONSTA® (risperidona) está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia [Ver Estudios Clínicos].

Trastorno Bipolar (según DSM IV)

RISPERDAL® CONSTA® está indicado como monoterapia o terapia concomitante con litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I [Ver Estudios Clínicos]

C6

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción de RISPERDAL® CONSTA®, tal como otros fármacos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia, es desconocido. Sin embargo, se ha propuesto que la actividad terapéutica del fármaco en la esquizofrenia es mediada por la combinación de dopamina Tipo 2 (D₂) y el receptor antagonista de serotonina Tipo 2 (5HT₂).

RISPERDAL® es un antagonista monoaminérgico selectivo con gran afinidad (K_i de 0,12 a 7,3 nm) para la serotonina Tipo 2 (5HT₂), dopamina Tipo 2 (D₂), α₁ y α₂ adrenérgico y receptores histaminérgicos H₁. RISPERDAL® actúa como antagonista de otros receptores, pero con menor potencia. RISPERDAL® tiene una afinidad baja a moderada (K_i de 47 a 253 nm) para los receptores 5HT_{1C}, 5HT_{1D}, y 5HT_{1A} de serotonina, una afinidad leve (K_i de 620 a 800 nm) con dopamina D₁ y en el lugar sigma sensible al haloperidol, y cero afinidad (cuando se evaluó en concentraciones >10⁻⁵ M) con colinérgico muscarínico o los receptores adrenérgicos β₁ y β₂.

Propiedades farmacodinámicas

Los efectos clínicos de RISPERDAL® CONSTA® resultan de las concentraciones combinadas de risperidona y su metabolito mayor, 9-hidroxisisperidona [Ver Mecanismo de acción]. El antagonismo de otros receptores que no sean D₂ y 5HT₂ [Ver Mecanismo de acción] puede explicar algunos de los efectos de RISPERDAL® CONSTA®.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Luego de una única inyección intramuscular (glútea) de RISPERDAL® CONSTA®, hay una pequeña liberación inicial del fármaco (< 1% de la dosis), seguida por un tiempo de retraso de 3 semanas. La liberación principal del fármaco comienza 3 semanas después, se mantiene por 4 a 6 semanas, y disminuye a las 7 semanas de la inyección intramuscular (IM). Por lo tanto, el suplemento antipsicótico oral deberá administrarse durante las primeras 3 semanas de tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® para mantener los niveles terapéuticos hasta que haya comenzado la liberación principal de risperidona en el lugar de la inyección [Ver Posología y Modo Administración]. Siguiendo las dosis únicas de RISPERDAL® CONSTA®, la farmacocinética de risperidona, 9-hidroxisisperidona (el metabolito mayor), y risperidona más 9-hidroxisisperidona fue lineal en el rango posológico de 12,5 mg a 50 mg.

La combinación del perfil de liberación y el régimen posológico (inyecciones por vía intramuscular cada 2 semanas) de RISPERDAL® CONSTA® resultan en concentraciones terapéuticas mantenidas. Las concentraciones plasmáticas estables se alcanzan después de las 4 inyecciones y se mantienen por 4 a 6 semanas después de la última inyección. Luego de las múltiples dosis de 25 mg y 50 mg de RISPERDAL® CONSTA®, las concentraciones plasmáticas de risperidona, 9-hidroxisisperidona, y risperidona y 9-hidroxisisperidona fueron lineales.

Las inyecciones por vía intramuscular en la zona glútea y el deltoides con dosis iguales son bioequivalentes y por lo tanto intercambiables.

Distribución

Una vez absorbido, risperidona se distribuye rápidamente. El volumen de la distribución es 1-2 l/kg. En plasma, risperidona está unida a la albumina y a la glicoproteína α₁-ácida. La unión de la proteína plasmática de risperidona es de aproximadamente un 90%, y la de su metabolito mayor, 9-hidroxisisperidona, 77%. Ni risperidona ni 9-hidroxisisperidona se desplazan de los sitios de unión plasmática. Las concentraciones altas de sulfadimidina (100 mcg/ml), warfarina (10 mcg/ml), y

C6

carbamazepina (10 mcg/ml) causaron un pequeño aumento en la fracción libre de risperidona en ng/ml y de 9-hidroxisperidona a 50 ng/ml, cambios de importancia clínica desconocida.

Metabolismo e Interacciones Medicamentosas

La risperidona se metaboliza extensivamente en el hígado. La vía metabólica principal es a través de la hidroxilación de risperidona a 9-hidroxisperidona por un enzima, CYP 2D6. La vía metabólica secundaria es a través de la N-dealquilación. El metabolito principal, 9-hidroxisperidona, tiene una actividad farmacológica similar a risperidona. Consecuentemente, el efecto clínico del fármaco resulta de concentraciones combinadas de risperidona y 9-hidroxisperidona.

CYP 2D6, también denominado debrisoquina hidroxilasa, es la enzima responsable para el metabolismo de varios neurolépticos, antidepresivos, antiarrítmicos, y otros fármacos. CYP 2D6 está sujeto a un polimorfismo genético (alrededor de 6%-8% Caucásicos, y un porcentaje muy bajo de Asiáticos, tienen poca o cero actividad y son "metabolizadores lentos") y a la inhibición por una variedad de sustratos y algunos no sustratos, especialmente quinidina. Los metabolizadores rápidos de CYP 2D6 convierten a risperidona rápidamente en 9-hidroxisperidona, mientras que los metabolizadores lentos de CYP 2D6 lo hacen más lentamente. Aunque los metabolizadores rápidos tienen concentraciones de risperidona más bajas, y concentraciones más altas de 9-hidroxisperidona que los metabolizadores lentos, la farmacocinética de risperidona y 9-hidroxisperidona combinada, después de dosis únicas y múltiples, son similares en metabolizadores rápidos y lentos.

Las interacciones de RISPERDAL® CONSTA® con la administración concomitante con otros fármacos no han sido evaluadas sistemáticamente en pacientes humanos. Las interacciones medicamentosas se basan principalmente en la experiencia con RISPERDAL® oral. Risperidona puede ser sujeto a dos tipos de interacciones fármaco-fármaco. En primer lugar, los inhibidores de CYP 2D6 interfieren con la conversión de risperidona a 9-hidroxisperidona [Ver *Interacciones Medicamentosas*]. Esto ocurre con quinidina, que le brinda esencialmente a todos los receptores un perfil farmacocinético de risperidona típico de los metabolizadores lentos. Los beneficios terapéuticos y los efectos adversos de RISPERDAL® en pacientes que reciben quinidina no han sido evaluados, pero las observaciones de un número modesto ($n \approx 70$) de los metabolizadores lentos con RISPERDAL® oral no sugieren diferencias importantes entre los metabolizadores lentos y rápidos. En segundo lugar, la administración concomitante con carbamazepina y otros inductores enzimáticos conocidos (por ejemplo, fenitoína, rifampina, y fenobarbital) con RISPERDAL® oral reduce las concentraciones plasmáticas combinadas de risperidona y 9-hidroxisperidona [Ver *Interacciones Medicamentosas*]. También podría ser posible para risperidona interferir en el metabolismo de otros fármacos metabolizados por CYP 2D6. La unión relativamente débil de risperidona al enzima sugiere que esto es improbable [Ver *Interacciones Medicamentosas*].

Excreción

Risperidona y sus metabolitos se eliminan por vía urinaria y, en un nivel mucho menor, por las heces. Tal como se demuestra en un estudio de balance de masa de una dosis única de 1 mg de ¹⁴C-risperidona administrada como solución a tres voluntarios sanos masculinos, la recuperación total a la radioactividad a la semana fue de 84%, incluyendo 70% en la orina y 14% en las heces.

La vida media aparente de risperidona con 9-hidroxisperidona luego de la administración de RISPERDAL® CONSTA® es de 3 a 6 días, y se asocia a la caída monoexponencial de las concentraciones plasmáticas. Esta vida media de 3-6 días está vinculada a la erosión de las microesferas y subsecuente absorción de risperidona. La depuración de risperidona y 9-hidroxisperidona fue de 13,7 l/h y 5,0 l/h en metabolizadores rápidos de CYP 2D6, y 3,3 l/h y 3,2 l/h en metabolizadores lentos de CYP 2D6, respectivamente. No se observó una acumulación de risperidona durante el uso a largo plazo (hasta 12 meses) en pacientes tratados cada 2 semanas

C6

con 25 mg o 50 mg de RISPERDAL® CONSTA®. La fase de eliminación se completa aproximadamente 7 a 8 semanas después de la última inyección.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa tratados con RISPERDAL®, la depuración de la suma de risperidona y su metabolito activo disminuyó un 60% en comparación a los sujetos jóvenes sanos. Aunque la administración de RISPERDAL® CONSTA® no fue estudiada en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda que se ajuste cuidadosamente la dosis de RISPERDAL® oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® de 25 mg. Una dosis inicial menor de 12,5 mg puede ser adecuada cuando los factores clínicos exigen un ajuste posológico, como en pacientes con insuficiencia renal [Ver Posología y Modo de Administración].

Insuficiencia hepática

Mientras que la farmacocinética de RISPERDAL® oral en sujetos con insuficiencia hepática fue comparable con aquellos pacientes jóvenes y sanos, la fracción libre promedio de risperidona en plasma aumentó un 35% debido a la reducción de la concentración de tanto albumina y glicoproteína α 1-ácida. Aunque los pacientes con insuficiencia hepática tratados con RISPERDAL® CONSTA® no se estudiaron, se recomienda que los pacientes con insuficiencia hepática reciban una dosis de RISPERDAL® oral ajustada cuidadosamente, antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® de 25 mg. Una dosis inicial más baja de 12,5 mg puede ser adecuada en caso de que los factores clínicos necesiten ajuste posológico, como en pacientes con insuficiencia hepática [Ver Posología y Modo de Administración].

Pacientes geriátricos

En un estudio abierto, las concentraciones estables de risperidona y 9-hidroxirisperidona en pacientes geriátricos sanos (≥ 65 años) tratados con RISPERDAL® CONSTA® por hasta 12 meses, resultaron dentro del rango de valores observado en los pacientes jóvenes sanos. La recomendación posológica es igual para voluntarios sanos tanto de edad avanzada, como jóvenes [Ver Posología y Modo de Administración]

Efectos de raza y género

No se ha realizado un estudio farmacocinético específico para investigar el efecto de la raza y el género, pero el análisis farmacocinético de la población no mostró diferencias importantes en la disposición de risperidona por géneros (corregida o no por peso corporal) o raza.

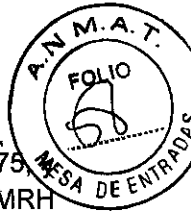
TOXICOLOGIA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis – Oral

Los estudios de carcinogenicidad se realizaron en ratones albinos Swiss y ratas Wistar. Se administró risperidona en su dieta en dosis de 0,63, 2,5 y 10 mg/kg por 18 meses en ratones y por 25 en ratas. Estas dosis son equivalentes a 2,4, 9,4, y 37,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) para esquizofrenia (16 mg/día) en una base mg/kg, o 0,2, 0,75, y 3 veces la DMRH oral (ratones) o 0,4, 1,5, y 6 veces la DMRH oral (ratas) en una base mg/m². No se alcanzó la dosis máxima tolerada en ratones machos. Hubo un aumento significativo en los adenomas de glándula pituitaria en ratones hembras con dosis de 0,75 y 3 veces la DMRH oral en una base mg/m². Hubo un aumento significativo en los adenomas pancreáticos endócrinos en ratas macho con dosis 1,5 y 6 veces la DMRH en una base mg/m². Las adenocarcinomas de glándulas

66



mamarias aumentaron significativamente en ratones hembras en las dosis analizadas (0,2, 0,75, 3 veces la DMRH oral en una base mg/m²), y en las ratas macho en una dosis 6 veces la DMRH oral en una base mg/m².

Carcinogénesis – Intramuscular

RISPERDAL® CONSTA® fue evaluado en un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en la cual las ratas Wistar SPF se trataron cada 2 semanas con inyecciones por vía intramuscular (IM) de tanto 5 mg/kg o 40 mg/kg de risperidona. Estas dosis son 1 y 8 veces la DMRH (50 mg) en una base mg/m². Un grupo de control recibió inyecciones de 0,9% de NaCl, y un grupo de control de vehículo recibió inyecciones con microesferas de placebo. Se observó un aumento considerable de adenomas de glándulas pituitarias, adenomas de páncreas endócrinos y feocromocitomas adenomedulares a 8 veces la DMRH por vía intramuscular en una base mg/m². La incidencia de las glándulas mamarias adenocarcinomas aumentó considerablemente en ratas hembras con ambas dosis (1 a 8 veces la DMRH por vía intramuscular en una base mg/m²). Se observó un aumento considerable de tumores tubulares renales (adenoma, adenocarcinomas) en ratas macho 8 veces la DMRH por vía intramuscular en una base mg/m². Las exposiciones plasmáticas (AUC) en ratas fueron de 0,3 y 2 veces (a 5 y 40 mg/kg, respectivamente) la exposición plasmática esperada (AUC) con la DMRH por vía intramuscular.

Los agonistas de receptores de dopamina D₂, mostraron un aumento crónico de los niveles de prolactina en roedores. Los niveles de prolactina séricos no se midieron durante los estudios de carcinogenicidad de risperidona oral; sin embargo, las medidas tomadas durante los estudios de toxicidad subcrónicos, mostraron que la risperidona oral eleva los niveles de prolactina séricas 5 a 6 veces en ratas y ratones con las mismas dosis utilizadas en los estudios de carcinogenicidad oral. Los niveles de prolactina sérica aumentaron la dependencia de la dosis de hasta 6 y 1,5 veces en ratas macho y hembras, respectivamente, al finalizar el tratamiento de 24 meses con RISPERDAL® CONSTA® cada 2 semanas. Se descubrió un aumento en la incidencia de la glándula pituitaria, páncreas endócrino y los neoplasmas de las glándulas mamarias en roedores después de la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos y pueden ser mediados por la prolactina. Se desconoce la importancia de los riesgos en humanos de los resultados de los tumores endócrinos mediados por la prolactina en roedores [Ver Advertencias y Precauciones].

Mutagénesis

No existe evidencia del potencial mutagénico de risperidona oral en el estudio de mutación reversa in vitro Ames, estudio in vitro de linfomas en ratones, estudio in vitro de reparación de ADN de hepatocitos en ratas, estudio in vivo de micronúcleos orales en ratones, la prueba recesiva letal vinculada al sexo en Drosophila, o en el estudio de aberración cromosomal in vitro en linfocitos humanos o en células de hámster Chinos.

Además, no se observa evidencia del potencial mutagénico en el estudio in vitro de mutación reversa Ames de RISPERDAL® CONSTA®.

Deterioro de la fertilidad

Se demostró que la risperidona oral (0,16 a 5 mg/kg) deteriora el apareamiento pero no la fertilidad, en ratas Wistar, en tres estudios de reproducción (dos estudios de apareamiento y fertilidad y un estudio multigeneracional) en dosis de 0,1 a 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) (16 mg/día) en una base mg/m². El efecto apareció en las hembras, debido a que el deterioro en el comportamiento de apareamiento no se observó en el estudio de apareamiento y fertilidad en el cual sólo machos fueron tratados. En un estudio subcrónico en perros Beagle en el que se administró risperidona oral en dosis de 0,31 a 5 mg/kg, se observó una disminución en la

C6

FARM. HUI HING TSANG
 SO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

31486



movilidad y concentración del esperma, con dosis 0,6 a 10 veces la DMRH oral en una base mg/m². La disminución vinculada a la dosis se observó también con testosterona sérica con las mismas dosis. La testosterona sérica y los valores de esperma se recuperaron parcialmente, pero permanecieron bajos después de la suspensión del tratamiento. No se registraron dosis sin efecto en ratas ni perros.

No se realizaron estudios de apareamiento y fertilidad con RISPERDAL® CONSTA®.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Esquizofrenia

La efectividad de RISPERDAL® CONSTA® en el tratamiento de esquizofrenia se estableció en parte, en la base de la extrapolación de la efectividad establecida de la formulación oral de risperidona. Además, la efectividad de RISPERDAL® CONSTA® en el tratamiento de esquizofrenia se estableció en un estudio de 12 semanas controlado con placebo en pacientes psicóticos adultos extra e intra hospitalarios que cumplieron con el criterio DSM-IV de esquizofrenia.

Se obtuvieron datos de eficacia de 400 pacientes con esquizofrenia que fueron aleatorizados para recibir inyecciones de RISPERDAL® CONSTA® de 25 mg, 50 mg o 75 mg o placebo cada 2 semanas. Durante un período de una semana, los pacientes debieron suspender otros antipsicóticos y fueron su dosis fue ajustada a 4 mg de RISPERDAL® oral. Los pacientes que recibieron RISPERDAL® CONSTA® recibieron dosis de RISPERDAL® oral (2 mg para pacientes en un grupo de 25 mg, 4 mg para pacientes del grupo de 50 mg, y 6 mg para pacientes del grupo de 75 mg) por las 3 semanas después de la primera inyección para proveer las concentraciones plasmáticas terapéuticas hasta que la fase principal de liberación de risperidona del lugar de la inyección haya comenzado. Los pacientes que recibieron inyecciones de placebo recibieron comprimidos de placebo.

Se evaluó la eficacia utilizando la Escala de Síndromes Positivo y Negativo (PANSS), un inventario multiterminológico validado, compuesto de 5 subescalas para evaluar los síntomas positivos, síntomas negativos, pensamientos desorganizados, hostilidad/excitación descontrolada, y ansiedad/depresión.

La variable principal de eficacia en este estudio fue el cambio del punto inicial al punto final en el resultado total de la PANSS. El resultado total de la PANSS promedio al inicio del estudio para pacientes esquizofrénicos fue de 81,5.

Los valores de la PANSS totales mostraron una mejora considerable en el cambio desde el inicio al fin en pacientes esquizofrénicos tratados con cada dosis de RISPERDAL® CONSTA® (25 mg, 50 mg, o 75 mg) comparado con pacientes tratados con placebo. Aunque no hay diferencias estadísticamente considerables entre los efectos del tratamiento para los tres grupos de dosis, el tamaño del efecto del grupo de dosis de 75 mg fue numéricamente menor al observado en el grupo de dosis de 50 mg.

Los análisis de subgrupos no indicaron ninguna diferencia en el resultado del tratamiento como función de edad, raza o género.

Trastorno Bipolar – Monoterapia

La efectividad de RISPERDAL® CONSTA® para el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I se estableció en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de pacientes adultos que alcanzaron el criterio DSM-IV del trastorno Bipolar de Tipo I, que estaban estables con la medicación o experimentaron un episodio maníaco o mixto agudo.

Un total de 501 pacientes fueron tratados durante el período abierto de 26 semanas con RISPERDAL® CONSTA® (dosis inicial de 25 mg, y ajustada en caso de ser clínicamente necesario, a 37,5 mg o 50 mg; en pacientes que no toleraron la dosis de 25 mg, la dosis pudo reducirse a 12,5

C6

FARM. HUI RING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

348



mg). En la fase abierta, 303 (60%) de los pacientes considerados estables y fueron aleatorizados en un tratamiento doble ciego con la misma dosis de RISPERDAL® CONSTA® o controlados en caso de recaída. El punto final principal fue el tiempo de recaída a cualquier episodio anímico (depresión, manía, hipomanía, o mixto).

El tiempo para la recaída fue retrasado en pacientes que recibieron monoterapia de RISPERDAL® CONSTA® comparado con placebo. La mayoría de las recaídas sucedieron debido a síntomas maníacos y no depresivos. Basado en el antecedente de trastorno bipolar, los sujetos que ingresaron al estudio, tuvieron en promedio, más episodios maníacos que depresivos.

Trastorno Bipolar – Terapia concomitante

La efectividad de RISPERDAL® CONSTA® como terapia concomitante con litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento de Trastorno Bipolar se estableció en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes adultos que alcanzaron el criterio DSM-IV para el Trastorno Bipolar de Tipo I y que experimentaron al menos 4 episodios de trastornos de estado de ánimo que requirieron intervención psiquiátrica/clínica en los 12 meses previos, incluyendo al menos 2 episodios en los 6 meses antes de iniciar el estudio.

Un total de 240 pacientes fueron tratados durante un período abierto, de 16 semanas con RISPERDAL® CONSTA® (dosis inicial de 25 mg, y ajustada, en caso de ser clínicamente necesaria, a 37,5 mg o 50 mg), como terapia concomitante además de continuar su tratamiento usual para el trastorno bipolar que consiste en estabilizadores anímicos (principalmente litio y valproato), antidepresivos, y/o ansiolíticos. Todos los antipsicóticos orales se suspendieron luego de las primeras tres semanas de la inyección inicial de RISPERDAL® CONSTA®. En la fase genérica, 124 (51,7%) pacientes considerados estables por al menos 4 semanas, fueron aleatorizados en un tratamiento doble ciego con la misma dosis de RISPERDAL® CONSTA® o placebo además de continuar con su tratamiento usual, y supervisados en caso de recaída por un período de 52 semanas. El punto final principal fue el tiempo de recaída a un episodio anímico nuevo (depresión, manía, hipomanía, o mixto).

El tiempo de recaída se retrasó en pacientes tratados con terapia concomitante con RISPERDAL® CONSTA® en comparación con aquellos tratados con placebo. Los tipos de recaída fueron mitad episodios depresivos y mitad maníacos o mixtos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

En pacientes que nunca han tomado RISPERDAL® oral, se recomienda establecer la tolerancia a RISPERDAL® oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA®.

RISPERDAL® CONSTA® debe administrarse cada 2 semanas por vía intramuscular (IM) profunda en la zona glútea o deltoidea. Cada inyección debe administrarse por un profesional de la salud utilizando la aguja de seguridad adecuada [Ver Instrucciones de uso]. Para la administración en deltoides, utilizar la aguja de 1 pulgada alternando las inyecciones entre los dos brazos. Para la administración en glúteos, utilizar la aguja de 2 pulgadas alternando las inyecciones entre los dos glúteos. No administrar por vía intravenosa.

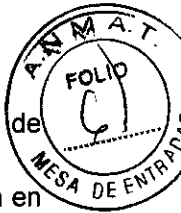
Esquizofrenia

La dosis recomendada del tratamiento para la esquizofrenia es de 25 mg por vía intramuscular cada 2 semanas. Aunque la respuesta efectiva de la dosis no ha sido establecida para RISPERDAL® CONSTA®, algunos pacientes que no responden a los 25 mg pueden beneficiarse de una dosis mayor, de 37,5 mg o 50 mg. La dosis máxima no debería exceder los 50 mg de RISPERDAL® CONSTA® cada 2 semanas. No se ha observado ningún beneficio con dosis mayores

C6

FARM. MUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

3786



a 50 mg de RISPERDAL® CONSTA®; sin embargo, se ha observado una mayor incidencia de efectos adversos.

No se ha evaluado la eficacia de RISPERDAL® CONSTA® en el tratamiento de la esquizofrenia en estudios clínicos controlados por más de 12 semanas. Aunque los estudios controlados no se han realizado para responder la pregunta de cuánto tiempo debe ser tratado un paciente con esquizofrenia con RISPERDAL® CONSTA®, se ha comprobado que la risperidona oral es efectiva en retrasar el tiempo de recaída por su uso a largo plazo. Se recomienda que los pacientes que respondan deben continuar el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® en la dosis efectiva más baja. El profesional de la salud que decida administrar RISPERDAL® CONSTA® durante extensos períodos de tiempo deberá reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del fármaco en cada paciente.

Trastorno Bipolar

La dosis recomendada para la monoterapia o la terapia concomitante con litio o valproato para el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I es de 25 mg por vía intramuscular cada 2 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis mayor, de 37,5 mg o 50 mg. Las dosis por encima de los 50 mg no han sido estudiadas para esta población. El profesional de la salud que decida administrar RISPERDAL® CONSTA® durante extensos períodos de tiempo deberá reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del fármaco en cada paciente.

Información general de posología

La dosis inicial baja de 12,5 mg puede ser adecuada cuando los factores clínicos garantizan un ajuste de dosis, como en pacientes con insuficiencia renal o hepática, en ciertas interacciones medicamentosas que puedan aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona [Ver *Interacciones Medicamentosas*] o en pacientes con antecedentes de baja tolerancia a medicamentos psicotrópicos. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en estudios clínicos.

RISPERDAL® oral (u otro antipsicótico) debe administrarse con la primera inyección de RISPERDAL® CONSTA® y continuarse por 3 semanas (y luego suspenderse) para asegurar que las concentraciones plasmáticas terapéuticas adecuadas se mantengan, previo a la etapa principal de liberación de risperidona, en el lugar de la inyección [Ver *Farmacología Clínica*].

El incremento de los valores de la dosis deberá realizarse con una frecuencia menor de cada 4 semanas. Los efectos clínicos de este ajuste de dosis no deben anticiparse antes de las 3 semanas después de la primera inyección con la dosis más alta.

En pacientes con factores clínicos como insuficiencia renal o hepática o ciertas interacciones medicamentosas que puedan aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona [Ver *Interacciones Medicamentosas*], la reducción de la dosis a 12,5 mg puede ser adecuada. No se ha investigado la eficacia de la dosis de 12,5 mg en estudios clínicos.

No combinar dos concentraciones de dosis distintas de RISPERDAL® CONSTA® en una administración única.

Posología en poblaciones especiales

Pacientes de Edad Avanzada

Para pacientes de edad avanzada tratados con RISPERDAL® CONSTA®, la dosis recomendada es de 25 mg por vía intramuscular cada 2 semanas. RISPERDAL® oral (u otros antipsicóticos) debe administrarse con la primera inyección RISPERDAL® CONSTA® y continuarse por 3 semanas para asegurar que las concentraciones plasmáticas terapéuticas adecuadas se mantengan, previo a la etapa principal de liberación de risperidona, en el lugar de la inyección [Ver *Farmacología Clínica*].

C6

FARM. HUEI RING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

3786



Insuficiencia renal o hepática

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deberán ser tratados con dosis ajustadas de RISPERDAL® oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA®. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg de RISPERDAL® oral dos veces al día durante la primera semana, que puede ser incrementada a 1 mg dos veces al día o 2 mg una vez al día durante la segunda semana. En caso de que la dosis total diaria de al menos 2 mg de RISPERDAL® oral sea tolerada correctamente, se puede administrar una inyección de 25 mg de RISPERDAL® CONSTA® cada 2 semanas. El suplemento oral deberá continuarse por 3 semanas después de la primera inyección hasta que la liberación principal de risperidona en el lugar de la inyección haya comenzado. En algunos pacientes puede ser adecuado realizar ajustes lentamente. Alternativamente, la dosis inicial de RISPERDAL® CONSTA® de 12,5 mg puede resultar adecuada. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden tener menos posibilidad de eliminar la risperidona en comparación a adultos normales. Los pacientes con deficiencia en la función hepática pueden tener un aumento en la fracción libre de risperidona, posiblemente acentuando el efecto [Ver *Farmacología Clínica*]. Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con predisposición a reacciones hipotensivas o para quienes tales reacciones pueden resultar en un riesgo particular, deben ser instruidos sobre posibles intervenciones no farmacológicas que puedan ayudar a reducir la incidencia de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse al borde de la cama por varios minutos antes de pararse en la mañana y levantarse lentamente desde esa posición). Estos pacientes deben evitar la pérdida de sodio o la deshidratación, y cualquier circunstancia que acentúe la hipotensión (ingerir bebidas alcohólicas, estar en lugares de temperaturas altas, etc.). Debe considerarse el monitoreo de los signos vitales ortostáticos [Ver *Advertencias y Precauciones*].

Reinicio del tratamiento previamente suspendido

No hay datos específicos sobre el reinicio del tratamiento. Al reiniciar el tratamiento en pacientes que tuvieron un intervalo de suspensión de RISPERDAL® CONSTA®, deberá administrarse un suplemento RISPERDAL® oral (u otros antipsicóticos).

Cambio desde otros antipsicóticos

No hay datos recolectados sistemáticamente sobre pacientes que cambiaron de otros antipsicóticos a RISPERDAL® CONSTA®, o en relación a la administración concomitante con otros antipsicóticos. Previos antipsicóticos deberán continuarse por 3 semanas después de la primera inyección de RISPERDAL® CONSTA® para asegurar que las concentraciones terapéuticas se mantienen hasta el inicio de la fase de liberación principal de risperidona en el lugar de la inyección [Ver *Farmacología Clínica*]. En pacientes que nunca tomaron RISPERDAL® oral, se recomienda establecer la tolerancia con RISPERDAL® oral antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA®. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda evaluar periódicamente la necesidad de continuar con el medicamento para síntomas extrapiramidales (EPS, *por sus siglas en inglés*) existente.

Administración concomitante de RISPERDAL® CONSTA® con otros fármacos

Se espera que la administración concomitante de carbamazepina y otros inductores enzimáticos de CYP 3A4 (por ejemplo, fenitoína, rifampina, fenobarbital) con risperidona, reduzca las concentraciones plasmáticas de la suma de risperidona y 9-hidroxisperidona combinados, que pueden reducir la eficacia del tratamiento con RISPERDAL® CONSTA®. La dosis de risperidona necesita ser ajustada de acuerdo a cada paciente que reciba inductores enzimáticos,

66

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

3486



especialmente durante el inicio o suspensión del tratamiento con estos inductores [Ver *Interacciones Medicamentosas*]. Durante el inicio del tratamiento con carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos de CYP 3A4 conocidos, deberá supervisarse atentamente a los pacientes durante las primeras 4-8 semanas, dado que la dosis de RISPERDAL® CONSTA® puede necesitar ajustarse. Puede ser necesario considerar un aumento de la dosis, o administrar RISPERDAL® oral adicional. En caso de suspensión de carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos de CYP 3A4, la dosis de RISPERDAL® CONSTA® debe ser reevaluada y, en caso de ser necesario, reducida. Los pacientes pueden recibir una dosis menor de RISPERDAL® CONSTA® entre las 2 ó 4 semanas antes de la suspensión preestablecida de carbamazepina u otros inductores de CYP 3A4 para ajustar la dosis para el aumento esperado de las concentraciones plasmáticas de risperidona y 9-hidroxisperidona. Para los pacientes tratados con la dosis recomendada de 25 mg de RISPERDAL® CONSTA® y para aquellos que suspendieron el tratamiento con carbamazepina u otro inductor enzimático de CYP3A4, se recomienda continuar el tratamiento con la dosis de 25 mg a menos que el criterio clínico determine una disminución de la dosis de RISPERDAL® CONSTA® a 12,5 mg o se necesite suspender el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA®. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos.

Se ha comprobado que la fluoxetina y la paroxetina, inhibidores de CYP 2D6, aumentan las concentraciones plasmáticas de risperidona 2,5-2,8 veces y 3-9 respectivamente. La fluoxetina no afecta la concentración plasmática de 9-hidroxisperidona. La paroxetina disminuyó la concentración de 9-hidroxisperidona en aproximadamente 10%. La dosis de risperidona necesita ajustarse dependiendo si se administra fluoxetina o paroxetina concomitantemente. En caso de iniciar o suspender la administración concomitante con fluoxetina o paroxetina, el profesional de la salud deberá reevaluar la dosis de RISPERDAL® CONSTA®. En caso de considerar el inicio de un tratamiento con paroxetina o fluoxetina, los pacientes deberán recibir una dosis menor de RISPERDAL® CONSTA® entre las 2 ó 4 semanas antes de la fecha planeada de inicio del tratamiento con fluoxetina o paroxetina, para ajustar la dosis para el aumento esperado en las concentraciones plasmáticas de risperidona. Cuando se inicia el tratamiento con fluoxetina o paroxetina en pacientes en tratamiento con la dosis recomendada de RISPERDAL® CONSTA® de 25 mg, se recomienda la continuación del tratamiento con la dosis de 25 mg, a menos que el criterio médico determine una disminución de la dosis de RISPERDAL® CONSTA® a 12,5 mg o se necesite suspender del tratamiento con RISPERDAL® CONSTA®. Para iniciar el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® en pacientes que ya reciben fluoxetina o paroxetina, se debe considerar la dosis inicial de 12,5 mg. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos. Los efectos de la suspensión de la administración concomitante de fluoxetina o paroxetina en la farmacocinética de risperidona y 9-hidroxisperidona no han sido estudiados. [Ver *Interacciones Medicamentosas*]

Instrucciones para su Uso

Para inyección intramuscular en deltoides o glúteo únicamente

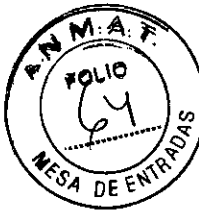
Información importante

RISPERDAL® CONSTA® requiere atención especial de las instrucciones de uso paso a paso para asegurar una administración exitosa.

C6

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APC PERU
MAT. NAC. N° 13.168

3486



Utilizar los componentes provistos

Los componentes en este envase están diseñados especialmente para el uso con RISPERDAL® CONSTA®. RISPERDAL® CONSTA® debe ser reconstituido sólo en el diluyente incluido en el envase.

No sustituir NINGÚN componente del envase.

No almacenar la suspensión después de la reconstitución

Administrar la dosis lo antes posible después de la reconstitución para evitar la asentación.

Dosis adecuada

Todos los contenidos del vial deben administrarse para asegurar que la dosis deseada de RISPERDAL® CONSTA® es la administrada.

DISPOSITIVO DE USO ÚNICO

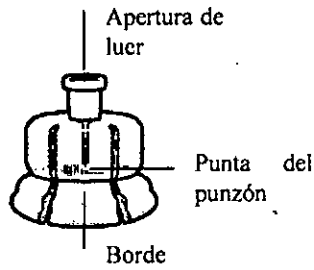
No reutilizar. Los dispositivos médicos requieren ciertas características específicas de materiales para que funcionen correctamente. Estas características han sido verificadas para un uso único. Cualquier intento de reutilizar el dispositivo para un uso subsecuente puede afectar adversamente la integridad del dispositivo o terminar en un mal desempeño.

FARM. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

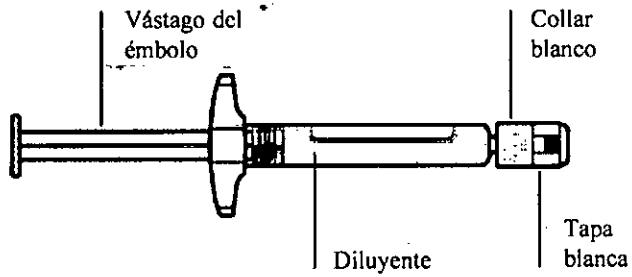
C6

Contenido del envase

West-Medimop
Vial Adapter®



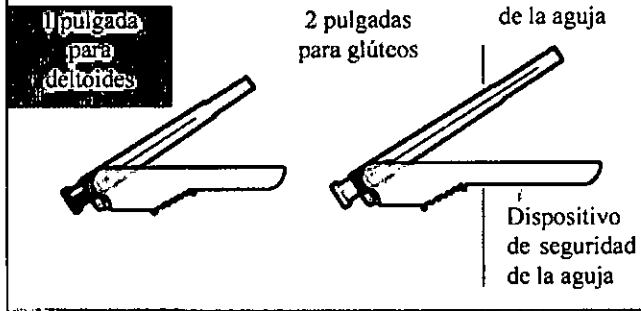
Jeringa Prellenada



Vial



Terumo SurGuard®-3
Agujas para inyección



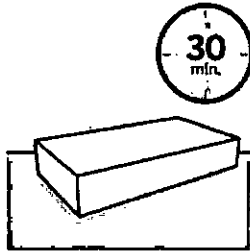
FARM. HUI HING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

3486



Paso 1 **Ensamblar componentes**

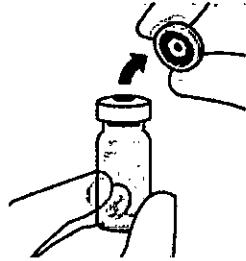
Quitar paquete de administración



Esperar 30 minutos

Retirar el paquete de administración de la heladera y dejarlo reposar a temperatura ambiente por al menos **30 minutos** antes de reconstituir.

No calentarlo de ninguna manera.



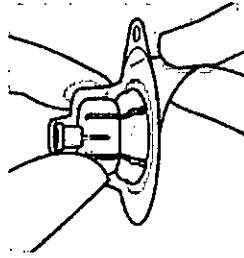
Retirar la tapa del vial

Retirar la tapa coloreada del vial.

Limpiar la parte de arriba del tapón gris con un algodón mojado en alcohol. Dejar que seque.

No retirar el tapón gris de goma.

Conectar adaptador de vial al vial

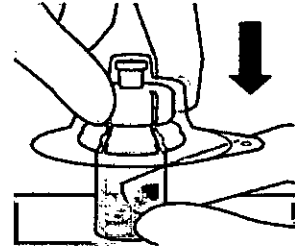


Preparar el adaptador del vial

Sostener el blíster estéril como se presenta en la imagen. Retirar el papel tirando hacia atrás.

No retirar el adaptador del vial del blíster.

No tocar la punta del punzón en ningún momento. Puede contaminarlo.



Conectar el adaptador del vial al vial

Situar el vial en una superficie dura y mantener la base. Centrar el adaptador del vial por encima del tapón gris de goma. Empujar el adaptador del vial hacia abajo, hacia la punta del vial hasta que se acomode de forma segura.

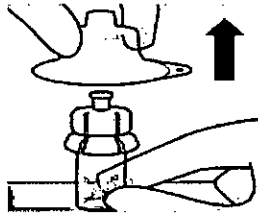
No situar el adaptador del vial en ángulo o puede perder cierta cantidad de disolvente durante la transferencia al vial



FARM. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

C6

Conectar la jeringa prellenada al adaptador del vial



Retirar el blíster estéril

Retirar el adaptador del vial del blíster estéril sólo cuando esté listo para retirar la tapa blanca de la jeringa precargada.

Mantener el vial en posición vertical para prevenir pérdidas. Sostener la base del vial y tirar para arriba el blíster estéril hasta retirarlo.

No agitar.

No tocar el luer expuesto durante la apertura del adaptador del vial. Puede contaminarlo.

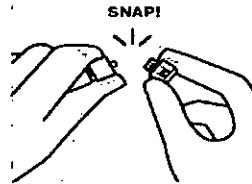
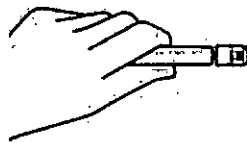


Utilizar el agarre adecuado

Agarrar por el anillo blanco en la punta de la jeringa.

No sostener por el cuerpo de la jeringa durante el ensamble.

X Incorrect

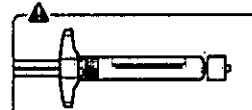


Retirar tapa

Sosteniendo el anillo blanco, separar la cápsula blanca.

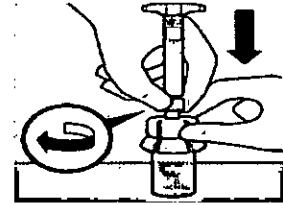
No gire ni corte la cápsula blanca.

No toque la punta de la jeringa. Puede contaminarla.



Al retirar la cápsula, la jeringa debe verse así.

La cápsula retirada puede descartarse.



Conectar la jeringa al adaptador del vial

Sostener el adaptador del vial por el borde para mantenerlo firme.

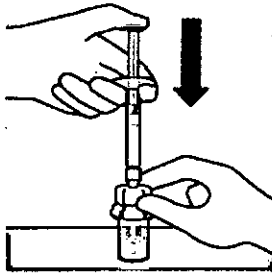
Sostener la jeringa por el anillo blanco, luego insertar la punta de la apertura del luer del adaptador del vial.

No sostener por el cuerpo de la jeringa. Puede hacer que el anillo blanco se suelte o se desconecte.

Una la jeringa al adaptador del vial con un **movimiento giratorio en sentido horario** hasta que se sienta ajustado.

No lo ajuste de más. Puede hacer que se rompa la jeringa.

PHARM. HUE PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
AFODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Paso 2**Reconstituir las microesferas****Inyectar disolvente**

Inyectar la totalidad del disolvente de la jeringa al vial.

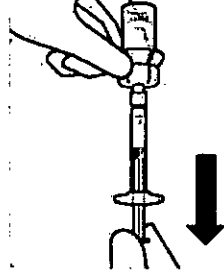
Los contenidos del vial estarán bajo presión. **Mantener el émbolo hacia abajo con el pulgar.**

**Inyectar las microesferas en el disolvente**

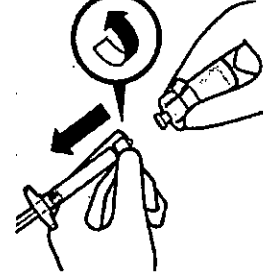
Manteniendo el émbolo hacia abajo, **agitar vigorosamente por al menos 10 segundos**, como se muestra en la imagen.

Verificar la suspensión. Cuando se mezcla adecuadamente la suspensión parece uniforme, gruesa y es de un color lechoso. Las microesferas serán visibles en el líquido.

Proceda inmediatamente al siguiente paso para que la suspensión no se asiente.

**Transferir la suspensión a la jeringa**

Invertir el vial completamente. Lentamente mover el émbolo hacia abajo para transferir la totalidad del contenido del vial a la jeringa.

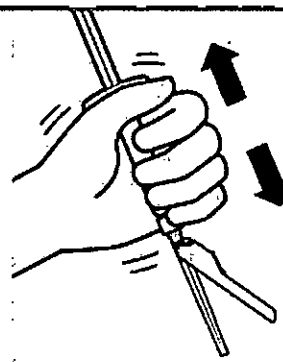
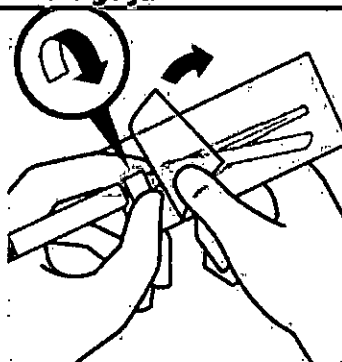
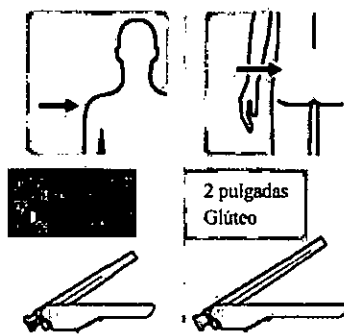
**Retirar el adaptador del vial**

Mantener el anillo blanco de la jeringa y desenroscarla del adaptador del vial.

Romper la sección del rótulo del vial en la perforación. Aplicar la etiqueta suelta para identificar la jeringa.

Descartar tanto el vial como el adaptador del vial adecuadamente.

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Paso 3**Ubicar la aguja****Seleccionar la aguja adecuada**

Seleccionar la aguja de acuerdo al lugar de la inyección (deltoides o glúteo).

Ajustar la aguja

Abrir el envoltorio del blíster hasta la mitad y utilizarlo para sujetar la base de la aguja, como se muestra la imagen.

Manteniendo el anillo blanco de la jeringa, unir la jeringa a la conexión luer de la aguja con un **movimiento firme de enrosque en sentido horario** hasta ajustarla.

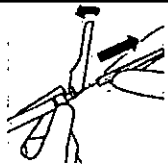
No tocar la apertura del luer de la aguja. Puede contaminarla

Reinsertar las microesferas

Retirar completamente el envoltorio del blíster.

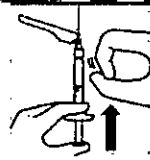
Justo antes de la inyección, agitar la jeringa vigorosamente una vez más, ya que la solución se puede haber asentado.

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
A. PODERAN
MAT. NAC. N° 13.168

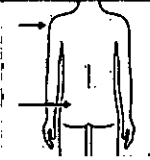
Paso 4**Inyectar dosis****Retirar el protector transparente de la aguja**

Mover el dispositivo de seguridad de la aguja hacia atrás, hacia la jeringa, como se presenta en la imagen. Luego sostener el anillo blanco de la jeringa y cuidadosamente retirar completamente el protector transparente de la aguja.

No torcer el protector transparente de la aguja, ya que puede soltarse la conexión con el luer.

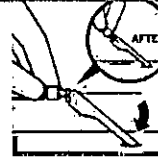
**Eliminar las burbujas de aire**

Mantener la aguja hacia arriba y golpearla suavemente para hacer que las burbujas de aire vayan hacia la punta. Lenta y cuidadosamente apretar el émbolo hacia arriba para eliminar el aire.

**Inyectar**

Inmediatamente inyectar todo el contenido de la jeringa por vía intramuscular (IM) en la zona glútea o deltoidea del paciente. La inyección por el glúteo deberá realizarse en el cuadrante superior externo de la zona glútea.

No administrar por vía intravenosa.

**Asegurar la aguja en el dispositivo de seguridad**

Con una mano colocar la aguja en el dispositivo de seguridad a 45 grados en una superficie dura y lisa. Presionar hacia abajo con un movimiento firme y rápido hasta que la aguja se haya ajustado en el dispositivo de seguridad.

Evitar dañar la aguja:

No utilizar las dos manos.
No desarmar ni maltratar intencionalmente el dispositivo de seguridad de la aguja.
No intentar enderezar la aguja ni ajustar el dispositivo de seguridad si la aguja está doblada o dañada.

**Descartar adecuadamente las agujas**

Verificar que el dispositivo de seguridad de la aguja este firmemente ajustado. Descartar en un recipiente para objetos punzantes.

También descartar la aguja no utilizada provista en el envase.



CONTRAINDICACIONES

RISPERDAL® CONSTA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a risperidona o paliperidona, o a cualquiera de los excipientes de la formulación de RISPERDAL CONSTA®. Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas o angioedema, en pacientes tratados con risperidona y en pacientes tratados con paliperidona. La paliperidona es un metabolito de la risperidona.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIA: AUMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON PSICOSIS RELACIONADA CON DEMENCIA

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), mayormente en pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos, presentaron un riesgo de muerte en pacientes en tratamiento de entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte en comparación con aquellos pacientes tratados con placebo. En un ensayo típico controlado de 10 semanas, el promedio de muerte en pacientes tratados con el fármaco fue de 4,5%, en comparación al promedio de hasta 2,6% en el grupo tratado con placebo. Aunque las causas de muerte variaron, la mayoría de las muertes fueron por causas cardiovasculares (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosas (por ejemplo, neumonía) principalmente. Los estudios observacionales sugieren que, de manera similar a los antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. El grado hasta el cual los hallazgos de aumento de mortalidad en estudios observacionales pueden atribuirse al antipsicótico en oposición a alguna(s) característica(s) de los pacientes no resulta claro. RISPERDAL® CONSTA® (risperidona) no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. RISPERDAL® CONSTA® (risperidona) no está aprobado para el tratamiento de psicosis relacionada con demencia (*ver Advertencia Enmarcada*).

Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

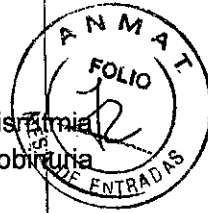
Se han informado casos adversos cerebrovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio), incluyendo muertes, de pacientes (edad promedio de 85 años; rango 73-97) de ensayos con risperidona oral en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia. En estudios controlados con placebo, hubo un aumento considerable en la incidencia de eventos adversos cerebrovasculares en pacientes tratados con risperidona oral en comparación con pacientes tratados con placebo. RISPERDAL® CONSTA® no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia [*Ver también Advertencia Enmarcada en Advertencias y Precauciones*]

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se ha informado un complejo de síntomas potencialmente mortales a veces referidos como Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) asociado a los antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones del estado mental y evidencia de

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

3486



inestabilidad autonómica (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis, y distonias cardíaca). Síntomas adicionales pueden incluir niveles altos de creatina quinasa, mioglobulina (rabdomiólisis), e insuficiencia renal aguda.

La evaluación de diagnóstico de pacientes con este síndrome es complicada. Para alcanzar un diagnóstico, es importante identificar los casos en los cuales la presentación clínica incluya ambas enfermedades serias (por ejemplo, neumonía, infecciones sistémicas, etc.) y señales y síntomas extrapiramidales (EPS) tratadas inadecuadamente o no tratadas. Otras consideraciones importantes para el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, paro cardíaco, fiebre medicamentosa y patología del sistema nervioso central primario.

El abordaje del SNM debe incluir: (1) suspensión inmediata de antipsicóticos y otros fármacos no esenciales para la terapia actual; (2) tratamiento sintomático intensivo y supervisión médica; y (3) tratamiento de cualquier afección médica grave concomitante para la cual existen tratamientos específicos. No hay un acuerdo general sobre el régimen de tratamiento farmacológico específico para SNM sin complicaciones.

En caso de que un paciente requiera tratamiento con antipsicóticos luego de la recuperación del SNM, la reintroducción potencial a la terapia farmacológica deberá ser cuidadosamente considerada. El paciente debe ser supervisado atentamente, debido a que ha habido casos de recurrencia de SNM.

Discinesia tardía

El síndrome de movimientos discinéticos involuntarios y potencialmente irreversibles puede desarrollarse en pacientes tratados con antipsicóticos. Aunque la frecuencia del síndrome resulta mayor entre los pacientes de edad avanzada, especialmente mujeres de edad avanzada, es imposible basarse en estimaciones de prevalencia para predecir, en la inyección de tratamiento antipsicótico, qué pacientes pueden desarrollar el síndrome. Se desconoce si los productos antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

El riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que pueda ser irreversible puede aumentar con la duración del tratamiento y la dosis total acumulada de los antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque es mucho menos común, luego de períodos de tratamiento relativamente breves en dosis bajas.

No existe un tratamiento conocido para los casos establecidos de discinesia tardía, aunque el síndrome pueda remitir, parcial o completamente, si se suspende el tratamiento con los antipsicóticos. El tratamiento con antipsicóticos, en sí mismo, sin embargo, puede suprimir (parcial o totalmente) los signos o síntomas del síndrome y por lo tanto pueden posiblemente tapar el proceso subyacente. El efecto de la supresión sintomática en el curso a largo plazo del síndrome es desconocido.

Dadas estas consideraciones, RISPERDAL® CONSTA® deberá ser recetado de forma que sea más probable de minimizar la incidencia de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debe ser reservado generalmente para aquellos pacientes que sufren de una enfermedad crónica que: (1) se sepa que responden a los fármacos antipsicóticos, y (2) para quienes los tratamientos alternativos, igual de efectivos pero potencialmente menos dañinos no están disponibles o no son adecuados. En pacientes que requieran tratamiento crónico, se debe indicar la dosis más pequeña y la duración más corta de tratamiento para obtener una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de un tratamiento continuo deberá reevaluarse periódicamente.

C6

FARM. HUELLING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168



En caso de que se identifiquen signos o síntomas de discinesia tardía en pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA®, se deberá considerar la suspensión del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® a pesar de la presencia del síndrome.

Cambios metabólicos

Los antipsicóticos atípicos se asociaron a cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento del peso corporal. Mientras se ha comprobado que todos los fármacos de la misma clase producen cambios metabólicos, cada fármaco tiene su propio perfil de riesgo específico.

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

Se han informado casos de hiperglucemia y diabetes mellitus, en algunos casos extremos y asociados a la cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos incluyendo RISPERDAL®. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anormalidades en la glucosa es complicada debido a la posibilidad de un mayor riesgo basal de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y a la incidencia en aumento de diabetes mellitus en la población general. Dados estos aspectos desconcertantes, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende completamente. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Las estimaciones precisas del riesgo para eventos adversos vinculados a la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, no está disponible.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que iniciaron el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL®, deben ser controlados regularmente por empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que inician el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL®, deben pasar por una prueba de glucosa en sangre en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL®, deben ser controlados por síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia, y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo RISPERDAL®, deben someterse a una prueba de glucosa en sangre en condiciones de ayuno. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando el tratamiento con el antipsicótico atípico, incluyendo RISPERDAL® fue suspendido; sin embargo, algunos pacientes necesitaron continuar el tratamiento antidiabético a pesar de la suspensión de RISPERDAL®.

La Tabla 1 presenta los datos agrupados de 3 estudios doble ciego, controlados con placebo, en sujetos con esquizofrenia y 4 estudios doble ciego, controlados con placebo, de monoterapia, en sujetos con manía bipolar tratados con risperidona oral.

Tabla 1. Cambio en glucosa aleatoria de 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas de duración, con dosis flexibles o fijas, en sujetos adultos con esquizofrenia o manía bipolar tratados con risperidona oral

	Placebo	RISPERDAL®	
		1-8 mg/día	>8-16 mg/día
	Cambio promedio desde el inicio (mg/dl)		
	n=555	n=748	n=164
Glucosa sérica	-1,4	0,8	0,6

FARM. HUI-PING TSANG
CO-DIRECTOR
AECOL
MAT. NAC. N° 13.108

Glucosa sérica (<140 mg/dl a ≥200 mg/dl)	Proporción de pacientes con cambios		
	0,6% (3/525)	0,4% (3/702)	0% (0/158)

En estudios controlados y no controlados a largo plazo en pacientes adultos, se asoció el uso de RISPERDAL® al cambio medio en la glucosa de +2,8 mg/dl en la Semana 24 (n=151) y +4,1 mg/dl en la Semana 48 (n=50).

Dislipidemia

Se han observado alteraciones de los lípidos no deseadas en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

La Tabla 2 presenta los datos agrupados de 7 estudios controlados con placebo de 3 a 8 semanas con dosis fijas o flexibles en adultos con esquizofrenia o manía bipolar.

Tabla 2. Cambio en lípidos aleatorios de 7 estudios controlados con placebo, de 3 a 8 semanas de duración, con dosis flexibles o fijas, en sujetos adultos con esquizofrenia o manía bipolar tratados con risperidona oral

	Placebo	RISPERDAL®	
		1-8 mg/día	>8-16 mg/día
Cambio promedio desde el inicio (mg/dl)			
Colesterol	n=559	n=742	n=156
Cambio desde el inicio	0,6	6,9	1,8
Triglicéridos	n=183	n=307	n=123
Cambio desde el inicio	-17,4	-4,9	-8,3
Proporción de pacientes con cambios			
Colesterol	2,7%	4,3%	6,3%
(<200 mg/dl a ≥ 240 mg/dl)	(10/368)	(22/516)	(6/96)
Triglicéridos	1,1%	2,7%	2,5%
(<500 mg/dl a ≥ 500 mg/dl)	(2/180)	(8/301)	(3/121)

En los estudios controlados y no controlados a largo plazo, se asoció el uso de RISPERDAL® al cambio medio en (a) colesterol sin ayunas de 4,4 mg/dl en la Semana 24 (n=231) y +5,5 mg/dl en la Semana 48 (n=86); y (b) triglicéridos sin ayunas de +19,9 mg/dl en la Semana 24 (n=52).

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda supervisión clínica del peso corporal.

La Tabla 3 presenta los datos de un estudio controlado con placebo, de 12 semanas, con dosis fija en sujetos adultos con esquizofrenia.

Tabla 3. Cambio medio en peso corporal (kg) y proporción de sujetos con ≥7% de aumento de peso corporal en un estudio controlado con placebo de 12 semanas de duración con dosis fija en sujetos adultos con esquizofrenia

	Placebo (n=83)	RISPERDAL® CONSTA®	
		25 mg (n=90)	50 mg (n=87)
Peso (kg)			
Cambio desde el inicio	-1,4	0,5	1,2
Aumento de Peso			
≥7% aumento desde el inicio	6%	10%	8%



En un estudio abierto, no controlado, a largo plazo, se vinculó el uso de RISPERDAL® CONSTA® con un cambio medio de peso de +2,1 kg en la Semana 24 (n=268) y +2,8 kg en la Semana 50 (n=199).

Hiperprolactinemia

Al igual que con otros fármacos que antagonizan los receptores dopaminérgicos D2, la risperidona aumenta los niveles de prolactina y el aumento persiste durante la administración crónica. La risperidona se asocia con niveles mayores de incremento de prolactina que otros agentes antipsicóticos.

La hiperprolactinemia puede suprimir la GnRH hipotalámica, causando una menor secreción de la gonadotropina pituitaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva perjudicando la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes mujeres como hombres. Se han informado casos de galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración cuando se asocia con hipogonadismo puede ocasionar una disminución de la densidad ósea en tanto pacientes hombres como mujeres.

Los experimentos con cultivos tisulares indican que aproximadamente un tercio de los casos de cáncer de mama son dependientes de la prolactina *in vitro*, un factor de vital importancia en caso de que la receta de estos fármacos sea contemplada para un paciente con cáncer de mama previamente diagnosticado. Se observó un aumento en la incidencia de neoplasia de la glándula pituitaria, glándula mamaria e islote pancreático (adenocarcinomas mamarios y adenomas pancreáticos y pituitarios) en los estudios de carcinogenicidad con risperidona realizados en ratas y ratones [Ver *Toxicología Preclínica*]. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha, mostraron una asociación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en humanos pero la evidencia disponible se considera demasiado limitada para poder llegar a una conclusión.

Hipotensión ortostática

RISPERDAL® CONSTA® puede inducir la hipotensión ortostática asociada a mareos, taquicardia, y en algunos pacientes síncope, especialmente durante el período de ajuste de la dosis inicial con risperidona oral, probablemente reflejando sus características antagonistas alfa-adrenérgicas. Se han informado síncope en 0,8% (12/1499 pacientes) de pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® en estudios de dosis múltiples. Los pacientes deben ser instruidos sobre intervenciones no farmacológicas que pueden ayudar a reducir la ocurrencia de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse al borde de la cama por varios minutos antes de pararse en la mañana y levantarse lentamente desde esa posición).

RISPERDAL® CONSTA® debe administrarse con especial precaución en (1) pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infartos de miocardio o isquemias, insuficiencia cardíaca o anomalías de conducción), enfermedad cerebrovascular, y afecciones que puedan predisponer al paciente a la hipotensión, por ejemplo, deshidratación e hipovolemia, y (2) en pacientes de edad avanzada y en aquellos con insuficiencia renal o hepática. El control de los signos vitales ortostáticos debe considerarse para tales pacientes, como también la reducción de la dosis en caso de hipotensión. Se han observado casos de hipotensión clínicamente significativos con la administración concomitante de RISPERDAL® oral y antihipertensivos.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Efecto de clase: En ensayos clínicos y/o experiencia posterior a la comercialización, se han informado casos de leucopenia/neutropenia asociadas temporalmente al uso de agentes

C6

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

34816



antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL® CONSTA®. También se han informado casos de agranulocitosis.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un recuento de glóbulos blancos (GB) bajo pre-existente, y un antecedente de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. A los pacientes con antecedentes de un bajo recuento de glóbulos blancos clínicamente significativo o una leucopenia/neutropenia inducida por el medicamento se les debe monitorear frecuentemente su recuento sanguíneo completo durante los primeros meses de tratamiento y se considerará interrumpir el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® si aparecen los primeros signos de disminución clínicamente significativa de glóbulos blanco, ante la ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia clínicamente significativa deberán ser supervisados atentamente en caso de fiebre u otros síntomas de infección y tratados adecuadamente si tales síntomas o signos aparecen. Los pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto <1000/mm³) deben suspender el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® y tener su recuento de GB supervisado hasta la recuperación.

Potencial de deterioro cognitivo y de las habilidades motoras

Se informaron casos de somnolencia en 5% de los pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® en estudios de dosis múltiples. Debido a que risperidona tiene un potencial para afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, los pacientes deben ser advertidos sobre el manejo de maquinarias, incluyendo automóviles, hasta que estén seguros de que el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® no les afecta su desempeño.

Convulsiones

Durante las pruebas previas a la comercialización, 0,3% (5/1499 pacientes) de los pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® sufrieron convulsiones. Por lo tanto, RISPERDAL® CONSTA® debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Disfagia

La dismotilidad y la aspiración esofágica se han asociado con el uso de antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. RISPERDAL® CONSTA® y otros fármacos antipsicóticos deben ser administrados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. [Ver *Advertencia Enmarcada y Advertencias y Precauciones*].

Priapismo

Se han informado casos de priapismo durante la supervisión posterior a la comercialización [Ver *Reacciones Adversas*]. Los casos de priapismo severo pueden requerir intervención quirúrgica.

Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)

Se ha informado un sólo caso de PTT en una paciente mujer de 28 años, en tratamiento con RISPERDAL® oral en una experiencia posterior a la comercialización, abierta y amplia (aproximadamente 1300 pacientes). La paciente experimentó ictericia, fiebre y hematomas, pero eventualmente se recuperó después de recibir plasmaféresis. Se desconoce la relación con el tratamiento con RISPERDAL®.

CG

FARM. HUELPIG ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168



Regulación de la temperatura corporal

Los trastornos de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal han sido atribuidos a los agentes antipsicóticos. Se han informado casos de tanto hipertermia como hipotermia en relación a la administración de RISPERDAL® oral o RISPERDAL® CONSTA®. Se recomienda precaución al momento de recetar RISPERDAL® CONSTA® a pacientes que estarán expuestos a temperaturas extremas.

Administración

RISPERDAL® CONSTA® debe inyectarse en deltoides o en glúteo, y debe realizarse con precaución para evitar una inyección involuntaria en el vaso sanguíneo. [Ver Posología y Modo de Administración y Reacciones Adversas]

Efecto antiemético

La risperidona tiene un efecto antiemético en animales; este efecto puede también ocurrir en humanos, y puede enmascarar signos y síntomas de sobredosis con ciertos fármacos o de afecciones como obstrucción intestinal, síndrome de Reye y tumor cerebral.

Suicidio

Se presenta un aumento en el riesgo de intentos de suicidio en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar, y es necesario supervisar estrechamente a aquellos pacientes de alto riesgo durante el tratamiento farmacológico. RISPERDAL® CONSTA® debe administrarse por un profesional de la salud [Ver Posología y Modo de Administración]; por lo tanto, el suicidio por una sobredosis es poco probable.

Uso en pacientes con enfermedad concomitante

La experiencia clínica con RISPERDAL® CONSTA® en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se ha observado que aquellos pacientes con mal de Parkinson o Demencia con cuerpos Lewy tratados con antipsicóticos, incluyendo RISPERDAL® CONSTA®, presentan un aumento en la sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones informadas sobre este aumento de sensibilidad incluyen confusión, obnubilación, inestabilidad postural y caídas frecuentes, síntomas extrapiramidales y características clínicas consistentes con el síndrome neuroléptico maligno.

Se recomienda precaución para la administración de RISPERDAL® CONSTA® en pacientes con enfermedades o condiciones que puedan afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas. RISPERDAL® CONSTA® no se ha evaluado o usado en una medida apreciable en pacientes con un antecedente reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los estudios clínicos durante las pruebas previas a la comercialización.

El aumento en las concentraciones plasmáticas de risperidona y 9-hiroxirisperidona se observa en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min/1,73 m²) tratados con RISPERDAL® oral; se observó un aumento en la fracción libre de risperidona en pacientes con insuficiencia hepática severa. Para aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosis de RISPERDAL® oral debe ajustarse cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® en una dosis de 25 mg. Una dosis inicial más baja de 12,5 mg puede ser adecuada cuando los factores clínicos garantizan un ajuste de dosis, tal como en aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática [Ver Posología y Modo de administración].

CG

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

3486



Osteodistrofia y tumores en animales

RISPERDAL® CONSTA® causó osteodistrofia en ratas macho y hembras en un estudio de toxicidad de 1 año y en un estudio de carcinogenicidad de 2 años en una dosis de 40 mg/kg administrados por vía intramuscular cada 2 semanas.

RISPERDAL® CONSTA® produjo tumores tubulares renales (adenomas, adenocarcinomas) y feocromocitomas adrenomedulares en ratas macho en el estudio de carcinogenicidad de 2 años, con 40 mg/kg administrados por vía intramuscular cada 2 semanas. Además, RISPERDAL® CONSTA® provocó un aumento en el marcador de proliferación celular en tejido renal en machos, en el estudio de toxicidad de 1 año y, en machos con tumores renales en el estudio de carcinogenicidad de 2 años, con 40 mg/kg administrados por vía intramuscular cada 2 semanas. (No se midió la proliferación celular en la dosis baja, ni en hembras en ninguno de los estudios.)

La dosis efectiva para la osteodistrofia y la detección de tumores es 8 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) (50 mg) por vía intramuscular en una base mg/m² y se asocia a la exposición plasmática (AUC) 2 veces mayor a la exposición plasmática (AUC) esperada con la DMRH por vía intramuscular. La dosis sin efecto para estos resultados fue de 5 mg/kg (igual a la DMRH por vía intramuscular en una base mg/m²). La exposición plasmática (AUC) a la dosis sin efecto fue un tercio de la exposición plasmática (AUC) esperada con la DMRH por vía intramuscular.

No se observaron ni tumores renales ni adrenales, ni osteodistrofia, en estudios de risperidona administrada por vía oral. No se observaron casos de osteodistrofia en perros recibiendo dosis de hasta 14 veces (basado en AUC) en DMRH por vía intramuscular en un estudio de toxicidad de 1 año.

Los resultados de tumores tubulares renales y adrenomedulares en ratas macho y otros tumores se describen con más detalle en la Sección *Toxicología Preclinica* (Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad).

La importancia de estos resultados en los riesgos humanos es desconocida.

Monitoreo: Pruebas de laboratorio

No se recomiendan pruebas específicas de laboratorio.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones de RISPERDAL® CONSTA® administrada concomitantemente con otros fármacos no han sido evaluadas sistemáticamente. Los datos de interacciones medicamentosas explicadas en esta sección se basan en estudios de RISPERDAL® oral.

Fármacos de acción central y alcohol

Debido a los efectos en el SNC primario de risperidona, RISPERDAL® CONSTA® deberá administrarse con precaución en combinación con otros fármacos de acción central o alcohol.

Fármacos con efectos hipotensores

Debido a su potencial de inducir hipotensión, RISPERDAL® CONSTA® puede intensificar los efectos hipotensores de otros agentes terapéuticos.

Cc

EARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168



Levodopa y agonistas dopaminérgicos

RISPERDAL® CONSTA® puede antagonizar los efectos de la levodopa y los agonistas dopaminérgicos.

Amitriptilina

La amitriptilina no afecta la farmacocinética de risperidona o de risperidona y 9-hidroxirisperidona combinada con la administración concomitante con RISPERDAL® oral.

Cimetidina y Ranitidina

La cimetidina y ranitidina aumentaron la biodisponibilidad de risperidona oral por un 64% y 26% respectivamente. Sin embargo, la cimetidina no afecta la AUC de risperidona y 9-hidroxirisperidona combinadas, mientras que la ranitidina aumentó la AUC de risperidona y 9-hidroxirisperidona combinada por un 20%.

Clozapina

La administración crónica de clozapina con risperidona puede disminuir la depuración de risperidona.

Litio

Las dosis repetidas de RISPERDAL® oral (3 mg dos veces al día) no afectaron la exposición (AUC) o las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de litio (n=13).

Valproato

Las dosis repetidas de RISPERDAL® oral (4 mg una vez al día) no afectaron las concentraciones plasmáticas promedio ni las previas a la dosis, ni la exposición (AUC) de valproato (1000 mg/día en tres dosis divididas), en comparación con placebo (n=21). Sin embargo, hubo un aumento del 20% en la concentración plasmática máxima de valproato (C_{max}) luego de la administración concomitante con RISPERDAL® oral.

Digoxina

RISPERDAL® oral (0,25 mg dos veces al día) no mostró un efecto clínico significativo en las farmacocinética de digoxina.

Topiramato

RISPERDAL® oral administrado en dosis de 1-6 mg/día concomitantemente con topiramato 400 mg/día resultó en una disminución del 23% de la C_{max} de risperidona y una disminución del 33% de AUC₀₋₁₂ horas de risperidona en estado estable. Se observaron reducciones mínimas en la exposición de risperidona y 9-hidroxirisperidona combinada, y ningún cambio para 9-hidroxirisperidona. Es probable que esta interacción no tenga importancia clínica. No hubo un efecto clínico significativo de RISPERDAL® oral en la farmacocinética de topiramato.

Fármacos que inhiben CYP 2D6 y otros Isoenzimas CYP

La risperidona se metaboliza a 9-hidroxirisperidona por CYP 2D6, un enzima polimórfico en la población que puede inhibirse por una variedad de psicotrópicos y otros fármacos [Ver *Farmacología Clínica*]. Las interacciones medicamentosas que reducen el metabolismo de risperidona a 9-hidroxirisperidona pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de risperidona y disminuir las concentraciones de 9-hidroxirisperidona. El análisis de los estudios clínicos que

CG

FARM. HUELPI NG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

3/4 10 3



involucran un número modesto de metabolizadores lentos (n≅70 pacientes) no sugiere que los metabolizadores lentos y rápidos tengan incidencias diferentes de efectos adversos. No se realizó una comparación de la efectividad de los 2 grupos.

Los estudios *in vitro* mostraron que los fármacos metabolizados por otros isoenzimas CYP, incluyendo 1A1, 1A2, 2C9, 2C19, y 3A4, son sólo inhibidores débiles del metabolismo de risperidona.

Fluoxetina y Paroxetina

Se ha demostrado que la fluoxetina (20 mg una vez por día) y paroxetina (20 mg una vez al día), inhibidores de CYP 2D6, aumentan las concentraciones plasmáticas de risperidona 2,5-2,8 veces y 3-9 veces respectivamente. La fluoxetina no afecta la concentración plasmática de 9-hidroxisperidona. La paroxetina redujo la concentración de 9-hidroxisperidona por un 10%. En caso de que ni la fluoxetina ni la paroxetina concomitante se inicie ni suspenda, el profesional de la salud debe reevaluar la dosis de RISPERDAL® CONSTA®. En caso de considerar el inicio del tratamiento con fluoxetina o paroxetina, los pacientes deben comenzar con la dosis más baja de RISPERDAL® CONSTA® entre 2 a 4 semanas antes de comenzar el tratamiento con fluoxetina o paroxetina para ajustar la dosis para el aumento esperado de las concentraciones plasmáticas de risperidona. En el momento de iniciar el tratamiento con fluoxetina o paroxetina en pacientes tratados con la dosis recomendada de RISPERDAL® CONSTA® de 25 mg, se recomienda continuar el tratamiento con dosis de 25 mg a menos de que por criterio médico se considere disminuir la dosis de RISPERDAL® CONSTA® a 12,5 mg o se requiera la suspensión del tratamiento de RISPERDAL® CONSTA®. En caso de iniciar el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® en pacientes ya tratados con fluoxetina o paroxetina, se deberá considerar una dosis inicial de 12,5 mg. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos. [Ver Posología y Modo de Administración]. Los efectos de la suspensión del tratamiento concomitante con fluoxetina o paroxetina en la farmacocinética de risperidona y 9-hidroxisperidona no han sido estudiados.

Eritromicina

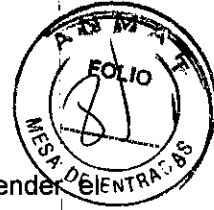
No hay interacciones significativas entre RISPERDAL® oral y eritromicina.

Carbamazepina y otros inductores enzimáticos de CYP 3A4

La administración concomitante de carbamazepina con RISPERDAL® disminuyó las concentraciones plasmáticas de risperidona y 9-hidroxisperidona por casi 50%. Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina no parecieron afectadas. La administración concomitante de otros inductores enzimáticos de CYP 3A4 (por ejemplo, fenitoína, rifampina, y fenobarbital) con risperidona, puede causar reducciones similares en las concentraciones plasmáticas combinadas de risperidona y 9-hidroxisperidona, que pueden llevar a una reducción de la eficacia del tratamiento con RISPERDAL® CONSTA®. En el inicio del tratamiento con carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos, los pacientes deben ser supervisados atentamente durante las primeras 4-8 semanas, debido a puede llegar a necesitarse un ajuste en la dosis de RISPERDAL® CONSTA®. Puede ser necesario considerar un aumento de dosis, o RISPERDAL® oral adicional. En caso de suspensión de carbamazepina u otros inductores enzimáticos hepáticos de CYP 3A4, deberá reevaluarse la posología de RISPERDAL® CONSTA® y, en caso de ser necesario, disminuida. Los pacientes pueden recibir una dosis menor de RISPERDAL® CONSTA® durante 2 a 4 semanas antes de planear la suspensión de carbamazepina u otros inductores enzimáticos de CYP 3A4, para ajustar la dosis para el aumento esperado de las concentraciones plasmáticas de risperidona y 9-hidroxisperidona. En aquellos pacientes tratados

C6

KARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168



7 4 8 1 6

con la dosis recomendada de 25 mg de RISPARDAL® CONSTA® que piensan suspender el tratamiento con carbamazepina u otros inductores enzimáticos de CYP 3A4, se recomienda continuar el tratamiento con la dosis de 25 mg a menos que el criterio médico determine disminuir la dosis de RISPARDAL® CONSTA® a 12,5 mg o considere la suspensión del tratamiento con RISPARDAL® CONSTA® necesaria. La eficacia de la dosis de 12,5 mg no ha sido investigada en los estudios clínicos. [Ver Posología y Modo de Administración]

Fármacos metabolizados por CYP 2D6

Los estudios in vitro indican que risperidona es un inhibidor relativamente débil de CYP 2D6. Por lo tanto, no se espera que RISPARDAL® CONSTA® inhiba considerablemente la depuración de los fármacos metabolizados por vía enzimática. En los estudios de interacciones medicamentosas, RISPARDAL® oral no afectó significativamente la farmacocinética de donepezilo y galantamina, los cuales son metabolizados por CYP 2D6.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo Categoría C.

El potencial teratogénico de risperidona oral se estudió en tres estudios de desarrollo embrionarios en ratas Sprague-Dawley y Wistar (0,63-10 mg/kg o 0,4 a 6 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos (DMRH) en una base mg/m²) y en un estudio de desarrollo embrionario en conejos New Zealand (0,31-5 mg/kg o 0,4 a 6 veces la DMRH oral en una base mg/m²). La incidencia de malformaciones no se redujo en comparación con el control de las crías de ratas o conejos con una dosis de 0,4 a 6 veces la DMRH oral en una base de mg/m². En tres estudios de reproducción en ratas (dos estudios de desarrollo peri/post natales y un estudio multigeneracional), hubo un incremento en la muerte de las crías durante los primeros 4 días de lactancia en dosis de 0,16-5 mg/kg o 0,1 a 3 veces la DMRH oral en una base mg/m². Se desconoce si estas muertes se debieron a un efecto directo en los fetos o crías o al efecto en las madres.

No hubo una dosis sin efecto para el aumento de la mortalidad de la cría de la rata. En un estudio de desarrollo peri/post natal, hubo un aumento de crías que nacieron muertas con una dosis de 2,5 mg/kg o 1,5 veces la DMRH oral en una base de mg/m². En un estudio de cruce en ratas Wistar se observaron efectos tóxicos en el feto o en las crías, demostrados por una reducción en la cantidad de crías vivas y un incremento en la cantidad de crías muertas al nacer (Día 0), y una reducción de peso en las crías de madres tratadas con el fármaco. Además, hubo un incremento en las muertes al Día 1 entre las crías de madres tratadas con los fármacos, sin importar si las crías o no eran cruces. Se observó que la risperidona podría generar una deficiencia en el comportamiento maternal en el aumento de peso de la cría y reducir la supervivencia de las crías (de los Días 1 a 4 de la lactancia) para control pero criadas por madres tratadas con el fármaco. Estos efectos se identificaron en una dosis estudiada de risperidona, por ejemplo 5 mg/kg o 3 veces la DMRH oral en una base mg/m².

No se han realizado estudios con RISPARDAL® CONSTA®.

La transferencia de risperidona por placenta ocurre en las crías de ratas. No se realizaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, se informó un caso de agenesia del cuerpo callado en un infante expuesto a risperidona en el útero. La relación causal de RISPARDAL® oral es desconocida.

C6

FARM. HUEHPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Efectos no teratogénicos

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo RISPERDAL®) durante el primer trimestre del embarazo tienen riesgo de experimentar síntomas extrapiramidales y/o abstinencia luego del parto. Se informaron casos de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, problemas respiratorios, y trastornos alimenticios en estos neonatos. Estas complicaciones variaron en gravedad; mientras en algunos casos los síntomas resultaron auto limitantes, en otros los neonatos necesitaron estar en cuidado de unidad intensiva y hospitalizados por un período prolongado.

RISPERDAL® CONSTA® deberá administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo al feto.

Trabajo de parto y parto

El efecto de RISPERDAL® CONSTA® en el parto en humanos es desconocido.

Lactancia

Risperidona y 9-hidroxisperidona también se excretan en la leche humana. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® y por al menos 12 semanas después de la última inyección.

Uso pediátrico

La administración de RISPERDAL® CONSTA® no ha sido estudiada en niños menores a 18 años. Sin embargo, se realizaron estudios de toxicología en animales jóvenes con risperidona oral.

Se trataron perros jóvenes por 40 semanas con dosis de risperidona oral de 0,31, 1,25, o 5 mg/kg/día. Se observó una disminución de la longitud y densidad ósea, con una dosis sin efecto de 0,31 mg/kg/día. Esta dosis produjo niveles plasmáticos (AUC) de risperidona y su metabolito activo (9-hidroxisperidona) similares a aquellos en niños y adolescentes que recibieron la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 6 mg/día. Además, se observó un retraso en la maduración sexual con todas las dosis en tanto hembras como machos. Estos efectos demostraron poca o nula reversibilidad en hembras después de un período de recuperación sin el fármaco de 12 semanas.

En un estudio en el que las ratas jóvenes fueron tratadas con risperidona oral de 12 a 50 días de edad, se observó un deterioro irreversible en el desempeño en la prueba de aprendizaje y de memoria, en hembras solamente, con una dosis sin efecto de 0,63 mg/kg/día. Esta dosis produjo niveles plasmáticos (AUC) de risperidona y paliperidona de alrededor de la mitad de los observados en humanos con la DMRH. No se observaron otros efectos consistentes en los comportamientos neurológicos o desarrollos reproductivos con la dosis más alta estudiada (1,25 mg/kg/día). Esta dosis produjo niveles plasmáticos (AUC) de risperidona y paliperidona de al rededor dos tercios de los observados en humanos administrados con la DMRH.

Los efectos a largo plazo de risperidona en el crecimiento y la maduración sexual no han sido evaluados completamente en niños ni adolescentes.

Uso geriátrico

En un estudio abierto, 57 pacientes de edad avanzada, clínicamente estables (≥ 65 años) con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo recibieron RISPERDAL® CONSTA® cada 2 semanas por hasta 12 meses. En general, no se observaron diferencias en la tolerancia a RISPERDAL® CONSTA® entre pacientes sanos de edad avanzada y no avanzada. Por lo tanto, las recomendaciones posológicas para tanto los pacientes sanos de edad avanzada como para los de edad no avanzada son las mismas. Debido a que los pacientes de edad avanzada muestran una mayor tendencia de hipotensión ortostática que los pacientes jóvenes, deben instruirse sobre las

intervenciones no farmacológicas disponibles que puedan ayudar a reducir la ocurrencia de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse al borde de la cama por varios minutos antes de pararse en la mañana y levantarse lentamente desde esa posición). Además, deberá considerarse la supervisión de signos vitales ortostáticos en pacientes de edad avanzada para quienes la hipotensión ortostática es una preocupación [Ver Advertencias y Precauciones].

Administración concomitante con furosemida en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

En dos de cuatro estudios controlados con placebo en pacientes con edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, se observó una mayor incidencia de mortalidad en pacientes tratados con furosemida y risperidona oral en comparación a aquellos pacientes tratados con sólo risperidona oral o con otro placebo y furosemida. No se identificó un mecanismo patológico para explicar estos resultados, ni se observó un patrón consistente para la causa de muerte. Se observó un aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia con el uso de risperidona oral, sin importar el uso concomitante con furosemida. RISPERDAL® CONSTA® no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia. [Ver Advertencia Enmarcada y Advertencias y Precauciones]

ABUSO Y DEPENDENCIA

Sustancia controlada

RISPERDAL® CONSTA® (risperidona) no es una sustancia controlada.

Abuso

La administración de RISPERDAL® CONSTA® no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos por su potencial de abuso. Debido a que RISPERDAL® CONSTA® debe administrarse por profesionales de la salud, el potencial de mal uso y abuso de los pacientes es bajo.

Dependencia

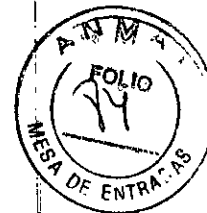
La administración de RISPERDAL® CONSTA® no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos por su potencial de tolerancia o dependencia física.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Aumento de la mortalidad de pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia [Ver Advertencia Enmarcada y Advertencias y Precauciones]
- Eventos adversos cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia [Ver Advertencias y Precauciones]
- Síndrome neuroléptico maligno [Ver Advertencias y Precauciones]
- Discinesia tardía [Ver Advertencias y Precauciones]
- Cambios metabólicos [Ver Advertencias y Precauciones]
- Hiperprolactinemia [Ver Advertencias y Precauciones]
- Hipotensión ortostática [Ver Advertencias y Precauciones]
- Leucopenia/neutropenia y agranulocitosis [Ver Advertencias y Precauciones]
- Potencial de deterioro cognitivo y de las capacidades motoras [Ver Advertencias y Precauciones]

Cc



- Convulsiones [Ver Advertencias y Precauciones]
- Disfagia [Ver Advertencias y Precauciones]
- Priapismo [Ver Advertencias y Precauciones]
- Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) [Ver Advertencias y Precauciones]
- Interrupción de la regulación de la temperatura corporal [Ver Advertencias y Precauciones]
- Evasión de inyección involuntaria en un vaso sanguíneo [Ver Advertencias y Precauciones]
- Efecto antiemético [Ver Advertencias y Precauciones]
- Suicidio [Ver Advertencias y Precauciones]
- Aumento de sensibilidad en pacientes con mal de Parkinson o aquellos con demencia con cuerpos Lewy [Ver Advertencias y Precauciones]
- Enfermedades o afecciones que puedan afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas [Ver Advertencias y Precauciones]
- Osteodistrofia y tumores en animales [Ver Advertencias y Precauciones]

Las reacciones adversas más comunes en los ensayos clínicos realizados con pacientes con esquizofrenia ($\geq 5\%$) son: cefalea, parkinsonismo, mareos, acatisia, fatiga, constipación, dispepsia, sedación, aumento de peso, dolor en las extremidades, sequedad bucal. Las reacciones adversas más comunes en los períodos doble ciego, controlados con placebo de los estudios de trastorno bipolar son aumento de peso (5% en el ensayo con monoterapia) y temblor y parkinsonismo ($\geq 10\%$ en el ensayo de tratamiento concomitante).

Las reacciones adversas más comunes que se asociaron a la suspensión del estudio doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas, en pacientes con esquizofrenia (causando una suspensión en $\geq 1\%$ de los pacientes) son agitación, depresión, ansiedad, y acatisia. Las reacciones adversas que se asociaron a la suspensión de los períodos doble ciego, controlados con placebo de los estudios de trastorno bipolar son hiperglucemia (un paciente en el ensayo con monoterapia) e hipocinesia y discinesia tardía (un paciente para cada una en el ensayo de tratamiento concomitante).

Los datos presentados en esta sección se derivan de la base de datos del estudio clínico que consiste de 2392 pacientes expuestos a una o más dosis de RISPERDAL® CONSTA® para el tratamiento de esquizofrenia. De estos 2392 pacientes, 332 fueron pacientes que recibieron RISPERDAL® CONSTA® mientras participaban de un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. Doscientos dos (202) de los 332 fueron pacientes esquizofrénicos que recibieron 25 mg o 50 mg de RISPERDAL® CONSTA®. Las condiciones y la duración del tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® en otros estudios clínicos variaron ampliamente e incluyeron (en categorías superpuestas) estudios doble ciego, de dosis fijas y flexibles, controlados con placebo y activos, y en estudios de fase abierta, en pacientes intra y extra hospitalarios, con exposiciones a corto (de hasta 12 semanas) y a largo plazo (hasta 4 años). Se evaluó la seguridad al recolectar eventos adversos y realizar exámenes físicos, signos vitales, peso corporal, exámenes de laboratorio y ECGs.

Además de los estudios en pacientes con esquizofrenia, los datos de seguridad se presentan de un ensayo que evalúa la eficacia y seguridad de RISPERDAL® CONSTA® cuando se administra como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno Bipolar I. Los sujetos en este estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo fueron pacientes adultos que cumplieron con los criterios DSM-IV del Trastorno Bipolar Tipo I y quienes estuvieron estables durante el tratamiento con risperidona (inyección oral o inyección de liberación prolongada),



estuvieron estables con otros antipsicóticos o estabilizadores del estado de ánimo experimentaron un episodio agudo. Luego de un período de 3 semanas de tratamiento con risperidona oral genérica (n=440), los sujetos que demostraron una respuesta inicial a risperidona oral en este período y aquellos que se mantuvieron estables durante el tratamiento con risperidona (oral o inyección de liberación prolongada) al iniciar el estudio, entraron en un período de estabilización de 26 semanas de RISPERDAL® CONSTA® a rótulo abierto (n=501). Aquellos sujetos que demostraron una respuesta sostenida durante este período fueron aleatorizados en un período de 24 meses, doble ciego, controlado con placebo, en el que recibieron RISPERDAL® CONSTA® (n=154) o placebo (n=149) como monoterapia. Aquellos sujetos que sufrieron una recaída o completaron el período doble ciego, pudieron elegir ingresar a un período de extensión de 8 semanas de RISPERDAL® CONSTA® a rótulo abierto (n=160).

Se presentan, además, los datos de seguridad de un estudio que evalúa la eficacia y seguridad de RISPERDAL® CONSTA® como tratamiento concomitante de mantenimiento en pacientes con trastorno Bipolar. Los sujetos en este estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo fueron pacientes adultos que cumplieron con los criterios DSM-IV para el Trastorno Bipolar Tipo I o Tipo II y quienes experimentaron al menos 4 episodios de trastornos del estado de ánimo que requirieron intervención psiquiátrica/clínica en los últimos 12 meses, incluyendo al menos 2 episodios en los últimos 6 meses antes de iniciar el estudio. Durante el inicio de este estudio, todos los pacientes (n=275) ingresaron en una fase de tratamiento genérico de 16 semanas en la cual recibieron RISPERDAL® CONSTA® además de continuar con su tratamiento usual, que consistía de varios estabilizadores del estado de ánimo (principalmente litio y valproato), antidepresivos, y/o ansiolíticos. Los pacientes que alcanzaron remisión al final de la fase de tratamiento genérico de 16 semanas (n=139), fueron aleatorizados en una fase controlada con placebo, doble ciego, de 52 semanas en la cual recibieron RISPERDAL® CONSTA® (n=72) o placebo (n=67) como tratamiento concomitante además de continuar con su tratamiento usual. Los pacientes que no alcanzaron remisión al finalizar la fase de tratamiento genérico de 16 semanas pudieron elegir continuar con RISPERDAL® CONSTA® a rótulo abierto como terapia concomitante, además de continuar con el tratamiento usual, por unas 36 semanas adicionales como se indica clínicamente, por un período total de hasta 52 semanas; estos pacientes (n=70) fueron también incluidos en la evaluación de seguridad.

Los eventos adversos durante la exposición al tratamiento del estudio fueron obtenidos por encuesta general y los registraron investigadores clínicos usando su propia terminología. En consecuencia, para proporcionar una estimación más significativa de la proporción de individuos que experimentaron eventos adversos, los eventos fueron agrupados en categorías estandarizadas usando terminología MedDRA.

A lo largo de esta sección, se informan reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente asociados con el uso de RISPERDAL® CONSTA® (reacciones adversas medicamentosas) basadas en una evaluación exhaustiva de la información disponible de eventos adversos. No puede establecerse la asociación casual de RISPERDAL® CONSTA® para casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La mayoría de las reacciones adversas fueron leves a moderadas en gravedad.

C6

3786



Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos doble controlados con placebo – esquizofrenia

La Tabla 4 enumera las reacciones adversas informadas en el 2% o más, de los pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® con esquizofrenia en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas.

Tabla 4. Reacciones adversas en ≥2% de pacientes con esquizofrenia tratados con RISPERDAL® CONSTA® en un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas de duración

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron el evento		
	RISPERDAL® CONSTA®		Placebo
	25 mg (N=99)	50 mg (N=103)	
Trastornos visuales			
Visión borrosa	2	3	0
Trastornos gastrointestinales			
Constipación	5	7	1
Resequedad bucal	0	7	1
Dispepsia	6	6	0
Náuseas	3	4	5
Dolor de muelas	1	3	0
Hipersecreción salivar	4	1	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga*	3	9	0
Edema periferal	2	3	1
Dolor	4	1	0
Pirexia	2	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias superiores	2	0	1
Exploraciones complementarias			
Aumento de peso	5	4	2
Disminución de peso	4	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en las extremidades	6	2	1
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	15	21	12
Parkinsonismo*	8	15	9
Mareos	7	11	6
Acatisia*	4	11	6
Sedación*	5	6	3
Temblor	0	3	0

FARM. HUEI PING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APCOBAMA
MAT. NAC. N° 13.168



Síncope	2	1	0
Hipoestesia	2	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	4	2	3
Congestión sinusal	2	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Acné	2	2	0
Piel seca	2	0	0

*Fatiga incluye fatiga y astenia. El parkinsonismo incluye trastornos extrapiramidales, rigidez musculoesquelética, rigidez muscular y bradicinesia. La acatisia incluye acatisia y agitación. Sedación incluye sedación y somnolencia.

Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo – Trastorno Bipolar

La Tabla 5 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas en el 2% o más de los pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® en un período de 24 meses, de un ensayo doble ciego, controlado con placebo que evalúa la eficacia y seguridad de RISPERDAL® CONSTA® como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con Trastorno Bipolar I.

Tabla 5. Reacciones adversas en $\geq 2\%$ de pacientes con Trastorno Bipolar I tratados con RISPERDAL® CONSTA® como monoterapia, en un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 24 meses de duración

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que informaron el evento	
	RISPERDAL® CONSTA® (N=154)	Placebo (N=149)
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	5	1
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	3	1
Trastornos vasculares		
Hipertensión	3	1

La Tabla 6 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas en el 4% o más de los pacientes en la fase del tratamiento del ensayo doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas, que evalúa la eficacia y seguridad de RISPERDAL® CONSTA® como tratamiento de mantenimiento concomitante en pacientes con trastorno bipolar.

CG

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAQ. N° 13.168



Tabla 6. Reacciones adversas en $\geq 4\%$ de pacientes con Trastorno Bipolar I tratados con RISPERDAL® CONSTA® como Terapia Concomitante, en un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas de duración

Clasificación por sistema y órgano Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que informaron el evento	
	RISPERDAL® CONSTA® + Tratamiento Usual ^a (N=72)	Placebo + Tratamiento Usual ^a (N=67)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Marcha anormal	4	0
Infecciones e infestaciones		
Infección de las vías respiratorias superiores	6	3
Exploraciones complementarias		
Aumento de peso	7	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	6	1
Aumento del apetito	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	4	3
Trastornos del sistema nervioso		
Temblor	24	16
Parkinsonismo ^b	15	6
Discinesia ^b	6	3
Sedación ^c	7	1
Trastornos de la atención	4	0
Trastornos del sistema reproductor y de la mama		
Amenorrea	4	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	4	1

^a Pacientes que recibieron RISPERDAL® CONSTA® doble ciego o placebo además de continuar con su tratamiento usual con estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos y/o ansiolíticos.

^b Parkinsonismo incluye rigidez muscular, hipocinesia, rigidez en rueda dentada, y bradicinesia. Discinesia incluye espasmos musculares y discinesia.

^c Sedación incluye sedación y somnolencia.

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de los estudios clínicos de risperidona

Las siguientes reacciones adversas adicionales ocurrieron en <2% de los pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® en el ensayo doble ciego, controlado con placebo de esquizofrenia, en <2% de pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® en el período de monoterapia del ensayo doble ciego, controlado con placebo del trastorno bipolar, o en <4% de los pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® en el período controlado con placebo, doble ciego, del tratamiento concomitante de trastorno bipolar. La siguiente lista también incluye las reacciones adversas informadas con cualquier frecuencia en pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® que participaron en las fases de diseño abierto de los estudios de trastorno bipolar mencionados

C6



previamente y en otros estudios, incluyendo estudios doble ciego, controlados y abiertos de esquizofrenia y trastorno bipolar.

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: anemia, neutropenia

Trastornos cardíacos: taquicardia, bloqueo atrioventricular de primer grado, palpitaciones, bradicardia sinusal, bloqueo de rama izquierda, bradicardia, taquicardia sinusal, bloqueo de rama derecha

Trastornos del oído y del laberinto: dolor de oído, vértigo

Trastornos endócrinos: hiperprolactinemia

Trastornos visuales: conjuntivitis, reducción de la agudeza visual

Trastornos gastrointestinales: diarrea, vomito, dolor abdominal superior, dolor abdominal, malestar estomacal, gastritis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor en el sitio de administración, malestar en el pecho, dolor en el pecho, enfermedad parecida a la gripe, pereza, malestar, induración, induración del lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, edema facial

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad

Infecciones e infestaciones: nasofaringitis, gripe, bronquitis, infección del tracto urinario, rinitis, infección de las vías respiratorias, infección del oído, neumonía, infección de la vía respiratoria inferior, faringitis, sinusitis, infección viral, infección, infección localizada, cistitis, gastroenteritis, absceso subcutáneo

Exploraciones complementarias: caídas, dolor por el procedimiento

Investigaciones: aumento de prolactina en sangre, aumento de la alaninoaminotransferasa, electrocardiograma anormal, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de glucosa en sangre, aumento de enzimas hepáticas, aumento de la aspartato aminotransferasa, prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, glucosa presente en orina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, hiperglucemia

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos: postura anormal, mialgia, dolor de espalda, dolor de glúteos, debilidad muscular, dolor de cuello, dolor musculoesquelético del pecho

Trastornos del sistema nervioso: coordinación anormal, distonía, discinesia tardía, babeo, parestesia, mareo postural, convulsiones, acinesia, hipocinesia, disartria

Trastornos psiquiátricos: insomnio, agitación, ansiedad, trastornos del sueño, depresión, insomnio inicial, disminución de la libido, nerviosismo

Trastornos renales y urinarios: incontinencia urinaria

Trastornos del sistema reproductor y de la mama: galactorrea, oligomenorrea, disfunción eréctil, trastornos en la eyaculación, ginecomastia, molestia en las mamas, menstruación irregular, retraso de la menstruación, trastorno menstrual, eyaculación tardía

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: congestión nasal, dolor faringolaríngeo, disnea, rinorrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: picazón, eczemas, prurito generalizado, prurito

Trastornos vasculares: hipotensión, hipotensión ortostática

Reacciones Adversas Adicionales Informadas con RISPERDAL® Oral

A continuación se presenta la lista de reacciones adversas adicionales informadas durante la evaluación del ensayo clínico de RISPERDAL® oral, sin importar su frecuencia:

Trastornos sanguíneos y linfáticos: granulocitopenia

Trastornos cardíacos: bloqueo atrioventricular

C6

FARM. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

5436



Trastornos del oído y del laberinto: tinitus

Trastornos visuales: hiperemia ocular, secreción ocular, movimiento de los ojos, edema ocular, hinchazón ocular, costras en el borde del párpado, resequedad ocular, aumento del lagrimeo, fotofobia, glaucoma

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal superior, disfagia, fecaloma, malestar abdominal, incontinencia fecal, hinchazón de los labios, queilitis, aptialismo

Trastornos generales: sed, sensación anormal, trastorno de la marcha, edema con fóvea, edema, escalofríos, malestar, edema generalizado, síndrome de abstinencia, frío periférico

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad farmacológica

Infecciones e infestaciones: amigdalitis, infección ocular, celulitis, otitis media, onicomicosis, acarodermatitis, bronconeumonía, infección de las vías respiratorias, traqueobronquitis, otitis media crónica

Exploraciones complementarias: aumento de temperatura corporal, aceleración de ritmo cardíaco, aumento del recuento de eosinófilos, disminución del conteo de glóbulos blancos, disminución de hemoglobina, aumento de fosfoquinasa creatina en sangre, disminución de hematocritos, disminución de temperatura corporal, disminución de presión sanguínea, aumento de transaminasas

Trastorno del metabolismo y de la nutrición: polidipsia

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos: hinchazón de las articulaciones, endurecimiento de las articulaciones, rabdomiolisis, tortícolis

Trastornos del sistema nervioso: hipertonía, trastornos en el balance, disartria, falta de respuesta a estímulos, disminución del nivel de conciencia, trastornos del movimiento, hipocinesia, temblor parkinsoniano de reposo, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, facies de máscara, trastorno del habla, pérdida de la conciencia, contracciones musculares involuntarias, acinesia, isquemia cerebral, trastorno cerebrovascular, síndrome neuroléptico maligno, coma diabético, temblor de la cabeza.

Trastornos psiquiátricos: embotamiento afectivo, estado de confusión, insomnio medio, indiferencia, anorgasmia

Trastornos renales y urinarios: enuresis, disuria, polaquiuria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: flujo vaginal, eyaculación tardía, trastornos en la eyaculación, imposibilidad de eyaculación, hipertrofia mamaria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: epistaxis, silbido, neumonía por aspiración, disfonía, tos productiva, congestión pulmonar, congestión del tracto respiratorio, rales, trastorno respiratorio, hiperventilación, edema nasal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, decoloración cutánea, lesión cutánea, trastorno cutáneo, sarpullido eritematoso, sarpullido papuloso, hiperqueratosis, caspa, dermatitis seborreica, sarpullido generalizado, sarpullido maculopapular

Trastornos vasculares: ruboración

Discontinuación debido a reacciones adversas

Esquizofrenia

Aproximadamente el 11% (22/202) de los pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® en el ensayo de esquizofrenia doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, suspendieron el tratamiento por un evento adverso, a diferencia del 13% (13/98) que recibió placebo. Las reacciones adversas asociadas a la suspensión en 2 o más pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® son: agitación (3%), depresión (2%), ansiedad (1%) y acatisia (1%).

Trastorno Bipolar

En el período de tratamiento del ensayo doble ciego, controlado con placebo, de 24 meses de duración, para evaluar la eficacia y seguridad de RISPERDAL® CONSTA® como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar I, 1 (0,6%) de 154 pacientes

C6

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADO
MAT. NAC. N° 13.168

3786



tratados con RISPERDAL® CONSTA® suspendió el tratamiento por una reacción adversa (hiperglucemia).

En la fase doble ciega de 52 semanas del ensayo controlado con placebo en el que se administró RISPERDAL® CONSTA® como terapia concomitante a pacientes con trastorno bipolar además de continuar con su tratamiento usual, aproximadamente el 4% (3/72) de los pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® suspendieron el tratamiento por un evento adverso, comparado con el 1,5% (1/67) de pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas asociadas a la suspensión en pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® son: hipocinesia (un paciente) y discinesia tardía (un paciente).

Relación entre reacciones adversas y la dosis en estudios clínicos

Síntomas extrapiramidales:

Se utilizaron dos métodos para medir los síntomas extrapiramidales (SEP) en el estudio doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, en el que se compararon tres dosis de RISPERDAL® CONSTA® (25 mg, 50 mg y 75 mg) con placebo en pacientes con esquizofrenia, incluyendo: (1) la incidencia de informes espontáneos de síntomas SEP; y (2) el cambio de inicio a fin del valor total (suma de los valores de la subescala de parkinsonismo, distonía, y discinesia) de la Escala de Calificación de Síntomas Extrapiramidales (ESRS, *por sus siglas en inglés*).

Tal como se presenta en la Tabla 1, la incidencia general de las reacciones adversas vinculadas a los SEP (acatisia, distonía, parkinsonismo y temblores) en pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® de 25 mg se pudo comparar a la de los pacientes tratados con placebo; la incidencia de las reacciones adversas relacionadas a los SEP fue mayor en pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® de 50 mg.

El cambio medio desde el inicio hasta el final en el valor total de ESRS no mostró un empeoramiento en los pacientes tratados con RISPERDAL® CONSTA® en comparación a aquellos pacientes tratados con placebo: 0 (grupo de placebo); -1 (grupo de 25 mg, considerablemente menor al grupo de placebo); y 0 (grupo de 50 mg).

Distonía

Efecto de clase: Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, a veces derivando en opresión de la garganta, dificultad para tragar, dificultad al respirar, y/o protrusión de la lengua. Mientras estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, ocurren más frecuentemente y con mayor severidad con altas potencias y en dosis mayores de antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en hombres y grupos de jóvenes.

Cambios en ECG

Se evaluaron los electrocardiogramas de 202 pacientes esquizofrénicos tratados con 25 mg o 50 mg de RISPERDAL® CONSTA® y 98 pacientes esquizofrénicos tratados con placebo en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas. En comparación con los pacientes que recibieron placebo, no hay diferencias estadísticamente significativas en los intervalos QTc (utilizando los factores de corrección lineal y de Fridericia) durante el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA®.

Los electrocardiogramas de 227 pacientes con Trastorno Bipolar I se evaluaron en el período doble ciego, controlado con placebo, de 24 meses. No se presentaron diferencias clínicamente

C6

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

significativas en intervalos QTc (utilizando factores de corrección lineal y de Fridericia) durante el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® en comparación con aquellos que recibieron placebo. Los electrocardiogramas de 85 pacientes con trastorno bipolar se evaluaron en el estudio doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas. No hay diferencias estadísticamente significativas en los intervalos QTc (utilizando factores de corrección lineal y de Fridericia) durante el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® de 25 mg, 37,5 mg o 50 mg como tratamiento concomitante además del tratamiento continuo usual, en comparación al placebo.

Evaluación de dolor y reacciones en el sitio de la inyección

La intensidad promedio del dolor de la inyección informada por pacientes con esquizofrenia utilizando una escala análoga visual (0=sin dolor a 100=dolor insoportable) disminuyó en los grupos de tratamiento de la primera a la última inyección (placebo: 16,7 a 12,6; 25 mg; 12,0 a 9,0; 50 mg; 18,2 a 11,8). Después de la sexta inyección (Semana 10), los valores de los investigadores indicaron que el 1% de los pacientes tratados con 25 mg o 50 mg de RISPERDAL® CONSTA® experimentaron enrojecimiento, hinchazón o induración del lugar de la inyección.

En un estudio por separado para observar la tolerabilidad en el lugar donde se administró RISPERDAL® CONSTA® en deltoides cada 2 semanas y por un período de 8 semanas, ningún paciente suspendió el tratamiento por dolor o reacción en el lugar de la inyección. Los valores de los especialistas indicaron sólo un leve enrojecimiento, hinchazón o induración en el lugar de la inyección de los sujetos tratados con 37,5 mg o 50 mg de RISPERDAL® CONSTA® 2 horas después de la inyección deltoidea. Todos los valores volvieron al valor inicial en la evaluación previa a la dosis de la segunda inyección 2 semanas después. No se observaron reacciones moderadas o severas en ninguno de los sujetos.

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de risperidona; debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente por una población de un tamaño incierto, no es posible estimar exactamente su frecuencia: agranulocitosis, alopecia, reacción anafiláctica, angioedema, fibrilación atrial, aumento de colesterol en sangre, aumento de triglicéridos en sangre, diabetes mellitus, cetoacidosis diabética en pacientes con deficiencia en el metabolismo de la glucosa, síndrome de abstinencia neonatal, disgeusia, hipoglucemia, hipotermia, íleo, secreción hormonal antidiurética inadecuada, obstrucción intestinal, ictericia, manía, pancreatitis, priapismo, prolongación del intervalo QT, síndrome de apnea de sueño, trombocitopenia, retención urinaria e intoxicación por agua. Además, las siguientes reacciones adversas se observaron durante el uso posterior a la aprobación de RISPERDAL® CONSTA®: trastornos cerebrovasculares, incluyendo accidentes cerebrovasculares, y empeoramiento de diabetes mellitus.

Se han informado casos de oclusión arterial retinal después de la inyección de RISPERDAL® CONSTA® durante la supervisión posterior a la comercialización. Esto ha sido informado en presencia de anastomosis arteriovenosa anormal.

Se informaron casos de reacciones serias en el lugar de la inyección incluyendo abscesos, celulitis, quistes, hematomas, necrosis, nódulos, y úlceras con RISPERDAL® CONSTA® durante la etapa posterior a la comercialización. Los casos aislados requirieron intervención quirúrgica.

Se informaron casos muy poco frecuentes de reacciones anafilácticas luego de la inyección de RISPERDAL® CONSTA® durante la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que previamente toleraron risperidona oral.

CG



FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en humanos

No se informaron casos de sobredosis en estudios previos a la comercialización con RISPERDAL® CONSTA®. Dado que RISPERDAL® CONSTA® debe administrarse por profesionales de la salud, el potencial de sobredosis en los pacientes es bajo.

En la experiencia previa a la comercialización con RISPERDAL® oral, se presentaron ocho informes de sobredosis aguda con RISPERDAL®, con dosis estimadas desde 20 a 300 mg y no se informaron muertes. En general, los signos o síntomas informados fueron resultados de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, por ejemplo, mareos y sedación, taquicardia e hipotensión y síntomas extrapiramidales. Se asoció un caso, con una sobredosis estimada de 240 mg, con hiponatremia, hipopotasemia, intervalo QT prolongado, y QRS ampliado. Se vinculó otro caso, con una sobredosis de 36 mg, con convulsiones.

La experiencia posterior a la comercialización con RISPERDAL® oral incluye informes de sobredosis aguda, con dosis estimadas de hasta 360 mg. En general, los signos y síntomas informados más frecuentemente son resultados de una exageración de los efectos farmacológicos de la droga, por ejemplo, mareos, sedación, taquicardia, hipotensión y síntomas extrapiramidales. Otras reacciones adversas informadas desde la introducción al mercado vinculadas a la sobredosis con RISPERDAL® oral incluyen intervalos QT prolongados y convulsiones. Se han informado casos de Torsade de Pointes vinculados a la sobredosis combinada de RISPERDAL® oral y paroxetina.

Abordaje de la sobredosis

En caso de sobredosis aguda, establecer y mantener una vía respiratoria para asegurar una oxigenación y ventilación adecuada. La supervisión cardiovascular debe iniciarse inmediatamente y debe incluir continuos controles electrocardiográficos para detectar posibles arritmias. En caso de iniciar un tratamiento antiarrítmico, disopiramida, procainamida y quinidina son teóricamente peligrosas para los efectos de prolongación del intervalo QT, que puede sumarse a los efectos de risperidona. De la misma forma, es razonable esperar que las propiedades alfa-bloqueantes de bretilio se sumen a las de risperidona, resultando en una hipotensión problemática.

No existe un antídoto específico para risperidona. Por lo tanto, se deben tomar las medidas de apoyo adecuadas. La posibilidad de una administración de múltiples fármacos debe considerarse. Los casos de hipotensión y colapso circulatorio deberán tratarse con las medidas adecuadas, como fluidos intravenosos y/o agentes simpatomiméticos (epinefrina y dopamina deben evitarse, debido a su estimulación beta que puede empeorar la hipotensión en un bloqueo alfa inducido por risperidona). En casos de síntomas extrapiramidales graves, la medicación anticolinérgica debe administrarse. El paciente debe ser supervisado atentamente hasta su recuperación.


Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

En Argentina:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

CG


 FARM. HUEIPING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

3486



INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Se aconseja a los profesionales de la salud discutir los siguientes puntos con los pacientes vayan a recibir RISPERDAL® CONSTA®.

Hipotensión ortostática

Debe informarse a los pacientes el riesgo de hipotensión ortostática e instruirse sobre las intervenciones no farmacológicas que puedan reducir la incidencia de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse al borde de la cama por varios minutos antes de pararse en la mañana y levantarse lentamente desde esa posición) [Ver Advertencias y Precauciones].

Interferencia con el desempeño cognitivo y las habilidades motoras

Debido a que RISPERDAL® CONSTA® tiene el potencial de afectar el juicio, los pensamientos o las habilidades motoras, se deberá advertir a los pacientes sobre el manejo de maquinarias, incluyendo automóviles, hasta estar seguro que el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® no les genera un efecto adverso [Ver Advertencias y Precauciones].

Embarazo

Debe advertirse a los pacientes de notificar al profesional de la salud en caso de embarazo o intenciones de embarazo durante el tratamiento y por al menos 12 semanas posteriores a la última inyección de RISPERDAL® CONSTA® [Ver Uso en poblaciones específicas].

Lactancia

Se debe advertir a los pacientes a no amamantar al niño durante el tratamiento y por al menos 12 semanas después de la última inyección con RISPERDAL® CONSTA® [Ver Uso en poblaciones específicas].

Terapia Concomitante

Debe advertirse a los pacientes de notificar al profesional de la salud si están tomando, o planean tomar, cualquier medicamento recetado o de venta libre, debido al potencial de interacciones medicamentosas [Ver Interacciones Medicamentosas].

Alcohol

Debe aconsejarse a los pacientes evitar el alcohol durante el tratamiento con RISPERDAL® CONSTA® [Ver interacciones medicamentosas].

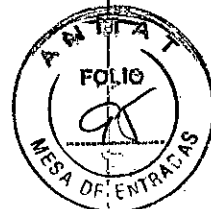
PRESENTACIÓN

RISPERDAL® CONSTA® (risperidona) está disponible en dosis de 25 mg, 37,5 mg o 50 mg de risperidona. Se presenta como un envase de administración que incluye un vial con microesferas de risperidona, una jeringa precargada con 2 ml de disolvente de RISPERDAL® CONSTA®, un Adaptador del Vial West-Medimop®, y dos agujas Terumo SurGuard®-3 para inyección por vía intramuscular (una aguja 21 G UTW de 1 pulgada con un dispositivo de protección para la aguja, para administración en deltoides y una aguja 20 G TW de 2 pulgadas con un dispositivo de protección para la administración en glúteos).

C6

FARM. HUI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

3486



ALMACENAMIENTO

Todo el envase se debe conservar en la heladera, entre 2° C – 8° C y protegido de la luz. Si no se dispone de refrigeración, RISPERDAL® CONSTA® se puede almacenar sin exceder los 25° C durante no más de 7 días antes de la administración. No exponer el producto no refrigerado a temperaturas superiores a 25° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.759

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Elaborado por CILAG AG,
Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen,
SUIZA

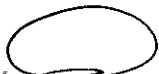
Las microesferas son elaboradas por:
Alkermes, Inc., Wilmington, Ohio, 45177, USA.

El diluyente es elaborado por:

Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG. Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Alemania o
Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires
ARGENTINA

Fecha de última revisión:


FANNY HUEL PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

CG